

MODIFICĂRILE ÎN SISTEMUL RENINĂ-ANGIOTENSINĂ-ALDOSTERON LA PACIENȚII CU INSUFICIENȚĂ RENALĂ CRONICĂ

RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERONE SYSTEM MODIFICATIONS IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY FAILURE

Petru Cepoida

Centrul Dializă și Transplant Renal IMSP Spitalul Clinic Republican

Summary

The role of the renin-angiotensin-aldosterone system activation is difficult to underestimate in initial stages of development and progression of the chronic kidney disease. Medical blockade of this system can slow down, stop or even inverse pathological modifications in kidneys. In the same time advanced chronic kidney disease especially in the stage of terminal renal insufficiency is associated with renin-angiotensin-aldosterone system „disorganisation”, that significantly hampers such medical interventions in respective patient population.

Introducere

Sistemul renină-angiotensină-aldosteron (RAA) este un factor bine cunoscut în lanțul de reglare al hemodinamicii centrale și periferice. De asemenea, sistemul RAA este un factor determinant în dezvoltarea lezării organelor-țintă la pacienții cu HTA. Sistemul RAA controlează echilibrul hidric și mineral, are efecte coordonatoare asupra cordului, vaselor și rinichilor [1]. Intervențiile, direcționate pe blocarea sistemului RAA, sunt renoprotectoare și pot înceta, stopa sau uneori chiar inversa progresia nefropatiilor cronice. Astfel, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei și blocanții receptorilor II ai angiotensinei II reprezintă o combinație medicamentoasă, care maximalizează inhibiția sistemului RAA și reduce efectiv proteinuria [2], precum și declinul funcției renale la pacienții cu glomerulonefrite (inclusiv în cadrul bolilor de sistem) și nefropatie diabetică. Efectele reno- și cardioprotective sunt parțial asigurate prin normalizarea sintezei NO. Trialul SAVE (Survival And Ventricular Enlargement, 2004) la 2183 de pacienți a demonstrat că insuficiența renală cronică poartă un risc suplimentar, independent de factorii de risc convenționali [3].

Obiectiv

Analiza literaturii contemporane de specialitate privind aportul modificărilor în sistemul renină-angiotensină-aldosteron la dezvoltarea complicațiilor cardiovasculare la pacienții cu insuficiență renală cronică.

Material și metode

Am examinat literatura de specialitate privind informația despre influența modificărilor în sistemul renină-angiotensină-aldosteron asupra evoluției și complicațiilor bolii cronice de rinichi. Datele obținute au fost completate de informația relevantă din baza de date PubMed. Căutarea extensivă a fost exercitată cu ajutorul formulei de căutare („chronic renal failure” OR „chronic kidney disease” OR „chronic renal insufficiency”) AND (angiotensin OR renin OR aldosterone) și aplicarea restricțiilor ca „Review”, „Human” și „Title”. În rezultatul căutării au fost depistate 46 de articole relevante.

Rezultate

Renina este un reprezentant al familiei aspartil-proteazelor, inițial determinat la nivelul aparatului juxtaglomerular, iar în continuare – și în creier, cord și musculatura netedă din peretele arterial. Renina se află în circulație în 2 forme: prerenină și renină activă; transformarea prereninei în renină decurge prin intermediul proteazei tiolice catepsina B [4]. Renina convertează angiotensinogenul în angiotensina I, care este transformat în angiotensina II de către enzima de conversie a angiotensinei. Enzima de conversie a angiotensinogenului este localizată în vasele renale, pulmonare și din alte organe. În condiții fiziologice activitatea sistemului RAA este determinată de activitatea reninei plasmatică, care și reprezintă markerul cel mai veridic al activității ei. Se presupune că nivelul angiotensinei II ar fi fost un indice mai bun, dar determinarea lui directă este dificilă datorită unei $T_{1/2}$ in vivo foarte scurte (9 minute). Luând în considerare faptul că concentrația angiotensinei I este o prezentare directă a activității reninei plasmatică, ea a fost pe larg acceptată ca criteriu principal de evaluare al axei renină-angiotensină la pacienții cu diferite maladii. Renina, prin receptorul său tisular, localizat subendotelial în rețeaua microcirculatorie renală și coronariană, activează conversia angiotensinogenului în angiotensina I și realizează efectele trofice.

Majoritatea pacienților cu HTA esențială au activitatea reninei plasmatică normală sau diminuată. La bolnavii cu activitate mărită a reninei a fost evidențiat un risc sporit de IMA și ictus cerebral, iar micșorarea sintezei de renină a fost asociată cu diminuarea riscului cardiovascular global [5]. Legăturile dintre activitatea plasmatică a reninei, concentrația aldosteronului și HTA au fost investigate în studiul lui Lifshits N., care a demonstrat că la pacienții cu IRC terminală tratată prin dializă (90 bolnavi) și IRC tratată conservator, asociate cu HTA, activitatea plasmatică a reninei nu a fost sporită comparativ cu controlul la pacienții cu HTA gr. I și II (1,2 ng/ml/oră vs 1,3 ng/ml/oră), dar a fost ridicată la bolnavii cu HTA severă (gr. III, non-controlabilă medicamentos) (6,09 ng/ml/oră vs 1,33 ng/ml/oră, $p < 0,05$). Jacobson S. et al. au determinat activitatea sporită a reninei plasmatică și TA sistolică la pacienții cu IRC comparativ cu controlul sănătos, sugerând rolul ei predominant în comparație cu expansiunea volemică în dezvoltarea HTA.

În experiment, modificările inițiale în sistemul RAA s-au caracterizat prin hiperactivarea ei la începutul IRC. În continuare, a fost depistată inhibiția RAA, probabil legată cu micșorarea masei renale funcționale. În același timp, a fost dovedit rolul important al activării RAA în dezvoltarea și progresia IRC în cadrul nefropatiilor vasculare. La momentul dezvoltării acidozei hiperkaliemice, hipocloremice în cadrul IRC pacienții au hipoaldosteronism hiporeninic.

Practic, nu există studii despre activitatea sistemului RAA la pacienții cu pielonefrită cronică în stadiul predialitic. Neimark M.I. a determinat la un grup din 48 de pacienți dializați hiperactivarea simpaticului pe fundalul deficitului sistemelor RAA și kalikrein-kininice (pacienți normotensivi) sau creșterea nesemnificativă a activității reninei plasmatică (pacienți hipertensivi), datele fiind confirmate și de Schultze G. [6]. Rinichii pacienților cu pielonefrită au fost investigați cu anti-serum contra reninei în studiul lui Peh S. (1991) (12 pacienți), care a determinat o incidență mai înaltă a hiperplaziei aparatului juxtaglomerular la pacienții hipertensivi.

Hiperreninemia poate fi secundară ischemiei renale, echilibrului negativ de sodiu și unui proces inflamator. Astfel, modificările în sistemul RAA pot reflecta modularea echilibrului de sodiu, și nu HTA. Sistemul RAA este activat și la pacienții în șoc septic, cu toate că a fost asociată hipotensiunea arterială. Sistemul RAA se activează la acțiunea diferitor factori toxici, inclusiv toxinele bacteriilor gram-negative, care poate fi diminuat de enalapril, fiind constatat la 64% din pacienți cu pielonefrită acută [7].

Angiotensina produce vasoconstricție la nivel arterial și arteriolar și stimulează reabsorbția tubulară de sodiu și apă atât direct, cât și indirect, la stimularea secreției aldosteronului, care acționează la nivelul tubilor colectori și are un efect permisiv pentru catecolamine.

Studiul lui Saruta T. (1976) la pacienții cu glomerulonefrită cronică complicată cu IRC și nefroscleroză secundară nu a depistat modificări semnificative în activitatea sistemului RAA, cu toate că funcționalitatea aparatului juxtaglomerular la acești pacienți a fost diminuată. Dereglările urodinamicii, care reprezintă un factor cvasiconstant în dezvoltarea pielonefritei cronice, conduc la creșterea raportului AT1/ AT2, ce condiționează sinteza sporită de TGF- α și fibroza renală.

Kitayama H. et al. în experiment au dovedit că infuzia îndelungată de angiotensină II duce la dezvoltarea afectării tubulo-interstițiale sub formă de fibroză, la infiltrația macrofagică și la sărăcirea rețelei microcirculatorii, promovând astfel nu numai leziunea glomerulară, dar și cea tubulo-interstițială.

Studiul Sorensen S. [8] a demonstrat că pentru pacienții cu IRC la dializă este caracteristică o variație semnificativă a parametrilor sistemului RAA. Autorii demonstrează scăderea sensibilității la acțiunea presorie a angiotensinei II, ceea ce poate explica valorile ei foarte înalte la o parte de pacienți. Creșterea raportului dintre eliminarea urinară a sodiului și potasiului este asociată cu un risc crescut al nefrolitiaziei.

Aldosteronul este produs în cortexul glandelor suprarenale secundar unui lanț de modificări ale colesterolului prin intermediul reacțiilor enzimatică, stimulate de hiperkaliemie, sistemul RAA și ACTH. Efectele principale ale aldosteronului cuprind stimularea reabsorbției sodiului și clorurilor pe fundalul eliminării sporite de ioni de hidrogen și de potasiu la nivelul ductelor colectoare și altor organe. Concentrația plasmatică a

aldosteronului este dependentă de poziția corpului (clino- sau ortostatism) și de aportul de sare, ritmul somn-veghe [9].

Efectul aldosteronului asupra cordului este realizat prin receptorii clasici mineralocorticoizi. Este dovedit, că concentrația sporită a aldosteronului, precum și dieta bogată în sare condiționează dezvoltarea hipertrofiei ventriculului stâng și a fibrozei cardiace interstițiale. Sato A. et al. (1999) au analizat 29 de pacienți cu IRC terminală tratați prin hemodializă. La pacienții cu nefropatii non-diabetice, indicele masei ventriculului stâng a corelat semnificativ cu concentrații plasmatică de aldosteron și nu a corelat cu activitatea plasmatică de renină. Asemenea corelații nu au fost depistate la pacienții cu nefropatie diabetică, loturile fiind omogene din punctul de vedere al sexului, vârstei, duratei tratamentului prin hemodializă, tensiunii arteriale și parametrilor ecocardiografici [10].

Rado J. et al. subliniază posibilitatea existenței unei rezistențe periferice la acțiunea aldosteronului la pacienții cu IRC predialitică. Capacitatea aldosteronului de a spori eliminarea potasiului a fost demonstrată și experimental, hiperkaliemia fiind considerată consecința deficitului relativ al aldosteronului, care nu este capabil, chiar în concentrații sporite depistate la pacienții cu IRC, să elimine cantitatea necesară de potasiu. De asemenea, pacienții cu IRC demonstrează răspunsul neadecvat de slab la încărcare cu potasiu, ceea ce poate duce la hiperkaliemie [11]. Micșorarea excreției urinare de potasiu se determină la pacienții cu IMC sporit. Hory B. et al. la 12 pacienți dializați nu au constatat corelații dintre nivelul aldosteronului și factorii de bază de reglare ai acestuia: hiperkaliemia și activitatea plasmatică a reninei. Grupa lui Ivic M. (1996) a depistat lipsa oscilațiilor circadiene ale aldosteronului la pacienți cu IRC avansată și aflați la dializă. Unii autori explică nivelul mărit de aldosteron la pacienții cu IRC prin acumularea metabolitelor steroizi datorită diminuării filtrației glomerulare. Nivelul aldosteronului se normalizează după un transplant renal reușit. Un alt studiu, efectuat de Weidmann P. pe un lot de 30 de pacienți cu IRC terminală tratată prin hemodializă, a arătat corelația strânsă dintre activitatea plasmatică a reninei și potasiului cu concentrația aldosteronului la 30 de pacienți dializați.

Datele literaturii privind concentrația aldosteronului la pacienții cu IRC sunt contradictorii. Nami R. și Saruta T. au studiat rolul aldosteronului la pacienții cu IRC secundară HTA esențială. Activitatea plasmatică a reninei nu a fost diferită de controlul sănătos, iar nivelul aldosteronului a fost semnificativ mai înalt la pacienții cu IRC, chiar în lipsa HTA. Factorii eventual implicați sunt: modificările echilibrului acido-bazic, micșorarea clearance-ului renal și hepatic al aldosteronului [12]. Schambelan M. a depistat hipoaldosteronism la 23 din 31 de pacienți hiperkaliemici cu IRC, considerat în 83% din cazuri legat cu deficitul primar de sinteză renală de renină.

Rado J. et al. a depistat într-un studiu clinic fenomenul numit de dânsul „dezorganizarea activității sistemului RAA”, care presupunea micșorarea influenței axei renină-angiotensină asupra sintezei și secreției aldosteronului [13]. Această lucrare confirmă rezultatele lui Vetter W., care, pe baza analizei celor 31 de pacienți dializați, a reușit să demonstreze lipsa relației dintre oscilațiile concentrației aldosteronului și activitatea plasmatică a reninei, ACTH, sodiul și potasiul plasmatic. În baza studiilor efectuate pe 5 pacienți cu rinichii polichistici cu filtrație glomerulară 4-40 ml/min Leenen F. a demonstrat că nivelul aldosteronului a fost controlat în mare parte de ac-

tivitatea plasmatică a reninei, iar valorile presiunii arteriale au corelat mai bine cu retenția hidrosalină.

Concluzii

Rolul activării sistemului renină-angiotensină-aldosteron este major la etapele inițiale de dezvoltare și de progres al bolii cronice de rinichi. Blocarea medicamentoasă a acestui sistem la pacienții cu boala cronică de rinichi ușoară sau medie poate

asigura încetinirea, stoparea sau chiar inversia modificărilor patologice la nivelul renal. În același timp, la pacienții cu boală cronică de rinichi avansată, mai ales în stadiul insuficienței renale cronice terminale, se observă „dezorganizarea” activității sistemului renină-angiotensină-aldosteron, ceea ce reduce semnificativ eficiența intervențiilor medicamentoase asupra lui în populație respectivă.

Bibliografie

1. BATISTA DA SILVA A., BATISTA DA SILVA A., HERKENHOFF F., Retinopatia hipertensiva: Revisao // Arq. Bras. Oftalmol., 2002;65:487-93.
2. VOGT L., KOCKS M.J., LAVERMAN G.D., NAVIS G., Renoprotection by blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system in diabetic and non-diabetic chronic kidney disease. Specific involvement of intra-renal angiotensin-converting enzyme activity in therapy resistance? // Minerva Med., 2004 Oct;95(5):395-409.
3. TOKMAKOVA M.P., SKALI H., KENCHIAH S. ET AL., Chronic kidney disease, cardiovascular risk, and response to angiotensin-converting enzyme inhibition after myocardial infarction: the Survival And Ventricular Enlargement (SAVE) study // Circulation, 2004 Dec 14;110:3667-73.
4. DZAU V., Significance of the vascular renin angiotension pathway // Hypertension, 8:553, 1986.
5. SEGURA J., CAMPO C., RUILOPE L.M., Influence of chronic kidney disease development and renin-angiotensin system inhibition on cardiovascular prognosis // Curr. Med. Chem. Cardiovasc. Hematol. Agents., 2005 Jan;3(1):55-60.
6. SCHULTZE G., PIEFKE S., MOLZAHN M., Blood pressure in terminal renal failure. Fluid spaces and the renin-angiotensin-system // Nephron., 1980;25(1):15-24.
7. KANEDA H., MATSUMOTO J., HARUYAMA T., MURATA T., ABE K., Elevated plasma renin activity in patients with acute pyelonephritis // Tohoku J. Exp. Med., 1978 Jun;125(2):169-76.
8. SORENSEN S.S., DANIELSEN H., JESPERSEN B., PEDERSEN E.B., Hypotension in end-stage renal disease: effect of postural change, exercise and angiotensin II infusion on blood pressure and plasma concentrations of angiotensin II, aldosterone and arginine vasopressin in hypotensive patients with chronic renal failure treated by dialysis // Clin. Nephrol., 1986 Dec;26(6):288-96.
9. KANEDA H., MATSUMOTO J., HARUYAMA T., MURATA T., ABE K., Elevated plasma renin activity in patients with acute pyelonephritis // Tohoku J. Exp. Med., 1978 Jun;125(2):169-76.
10. SORENSEN S., DANIELSEN H., JESPERSEN B., PEDERSEN E., Hypotension in end-stage renal disease: effect of postural change, exercise and angiotensin II infusion on blood pressure and plasma concentrations of angiotensin II, aldosterone and arginine vasopressin in hypotensive patients with chronic renal failure treated by dialysis // Clin. Nephrol., 1986 Dec;26(6):288-96.
11. KATZ F.H., ROMFH P., SMITH J., Diurnal variation of plasma aldosterone, cortisol and renin activity in supine man // J. Clin. Endocrinol. Metab., 40:125-134, 1975.
12. SATO A., FUNDER J., SARUTA T., Involvement of aldosterone in left ventricular hypertrophy of patients with end-stage renal failure treated with hemodialysis // Am. J. Hypertens., 1999 Sep;12(9 Pt 1):867-73.
13. ARRIZABALAGA P., MONTOLIU J., MARTINEZ VEA A., ANDREU L., LOPEZ PEDRET J., REVERT L., Increase in serum potassium caused by beta-2 adrenergic blockade in terminal renal failure: absence of mediation by insulin or aldosterone // Proc. Eur. Dial. Transplant. Assoc., 1983;20:572-6.
14. VETTER W., ZARUBA K., ARMBRUSTER H., BECKERHOFF R. ET AL., Control of plasma aldosterone during hemodialysis in patients with terminal renal failure // Nephron, 1977;18(2):114-23.
15. RADO J., BOER P., Regulations of plasma aldosterone in young hyperkalemic patients with stable chronic renal failure // Endokrinologie, 1979 Apr;73(2):173-85.

ROLUL INFECȚIILOR CRONICE VIRALE LA PACIENȚII CU BOALA CRONICĂ DE RINICHI

THE ROLE OF CHRONIC VIRAL INFECTIONS IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

Petru Cepoida

Centrul Dializă și Transplant Renal IMSP Spitalul Clinic Republican

Summary

Chronic viral infections (herpesviridae, hepatitis B and C) can be responsible for previously inexplicable increase in lethality of the patients with advanced chronic kidney disease, especially treated by dialysis or kidney transplant. This hypothesis is supported both by literature review and presented empirical data.