

ВТОРИЧЕН ХИПЕРПАРАТИРЕОИДИЗЪМ ПРИ ХРОНИЧНА БЪБРЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ

М. Любомирова

Клиника по нефрология, УМБАЛ "Александровска" – София

Резюме. Повишената секреция на PTH е ключов механизъм за развитие на вторичен хиперпаратиреоидизъм при ХБН, който е налице в много ранните етапи на ХББ и протича тихо и безсимптомно. Ексксезивният PTH при ХБН е резултат от нисък калций, дължащ се на невъзможността на бъбрека да очисти фосфора, и дефицит на бъбречен витамин D3. Тъй като нивата на PTH, Ca, P са взаимосвързани, медикаментозната корекция цели да оптимизира едно от тези нива, което неминуемо ще промени и останалите в тази система. Сегашната терапия с калциеви соли, хелатори на фосфора – калций-съдържащи и калций-несъдържащи, аналози на витамин D3, имат доста странични ефекти – лош контрол на хиперфосфатемия/хиперкалциемия, високо калциево-фосфорно производство, които пречат на адекватното потискане на PTH секрецията. Появата на нови медиакменти, изчистени от обичайните неблагоприятни ефекти, позволява по-добър контрол върху нивата на PTH, адекватно лечение на реналната остеодистрофия и намаляване на сърдечно-съдовия риск при болните с ХБН, който е пряко свързан с високите нива на фосфора и PTH.

Ключови думи: вторичен хиперпаратиреоидизъм, хронична бъбречна недостатъчност, хиперфосфатемия, лечение

M. Lubomirova. SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM IN CHRONIC RENAL FAILURE

Summary: The increased secretion of parathyroid hormone (PTH) is a key mechanism for the development of secondary hyperparathyroidism (SHPT) in chronic renal failure. Hypocalcemia, phosphate retention, deficiency of renal vitamin D are the major stimulus for the increased PTH production and hyperplasia of the parathyroid gland. All the pathogenetic mechanisms are connected with each other. The management of SHPT aims at optimising one of this mechanism, which, on its turn, will result in correction of the others. The supplementation with calcium carbonates, calcium containing or non-containing phosphate binders and vitamin D analogues has many side effects (such as hypercalcemia, hyperphosphatemia, high levels of Ca_xP), which may lead to non-adequate suppression of the PTH production. Calcimimetics represent a novel approach for the management of excessive PTH secretion because their mechanism of action differs from that of vitamin D sterols. They demonstrate efficacy in lowering plasma PTH concentration, as well as afford adequate treatment of renal osteodystrophy.

Key words: secondary hyperparathyroidism, chronic renal failure, hyperphosphatemia, treatment

Нарушенията на калциево-фосфорната обмяна и вторичният хиперпаратиреоидизъм настъпват рано в хода на прогресивната загуба на бъбречна функция [1]. Хипокалциемията, хиперфосфатемията, нарушеният синтез на бъбречен 1,25-дихидроксивитамин D3 със съпътстваща редуция на серумната концентрация на калцитриол и намален брой рецептори за витамин D, експресирани върху повърхността на паращитовидната жлеза са ключовите компоненти на сложния механизъм, обуславящ вторичния хиперпаратиреоидизъм и повишената секреция на паратхормон (PTH) [2]. Медикаментозният контрол на всяко едно от тези отклонения, настъпващи в хода на ХБН, е начин да се контролира и забави прогресията на вторичния хиперпаратиреоидизъм (ВХПТ).

КАЛЦИЕВА ОБМЯНА

Калций-чувствителните рецептори върху паращитовидната жлеза реагират и се възбуждат в зависимост от концентрацията на йонизиращия калций в кръвта. Хипокалциемията стимулира PTH секрецията, като инактивира калций-чувствителните рецептори и плазмената PTH се увеличава мигновено. Намаляването на екстрацелуларния Ca увеличава pre-pro PTH генната транскрипция, което се проявява в синтеза на по-големи количества PTH. При дълго персистирание на хипокалциемията и налична хронична стимулация върху паращитовидната жлеза за продукцията на все по-големи дози PTH жлезата увеличава обема си и хиперплазира.

Минимални промени в серумния калций обуславят големи промени в секрецията на PTH, стимулирайки продукцията на PTH транспортната РНК и пролиферацията на клетките на паращитовидните жлези [3]. Други фактори, които стимулират този синтез, са: хиперфосфатемия, нарушен метаболизъм на 1,25(OH)₂-Vit D₃, скелетна резистентност към калцимитичното действие на PTH, промяна в броя и чувствителността на рецепторите по повърхността на паращитовидната жлеза. Нарушената деградация на PTH в периферията също повишава нивото му [4, 5].

МОДУЛАЦИЯ И МЕХАНИЗЪМ НА ДЕЙСТВИЕ НА СА-ЧУВСТВИТЕЛНИТЕ РЕЦЕПТОРИ (CaR)

През последните 10 години има значителен прогрес в разбирането на механизма на действие на хомеостазата, поддържаща нормален екстрацелуларен калций, в частност идентификацията и клонирането на калций-чувствителните рецептори върху клетките на паращитовидната жлеза. Днес е известно, че такива рецептори има и в бъбрека, червата, костите. Доказано е, че рецептори има и в млечна гърда, стомаха, Склетките на щитовидната жлеза, яйчниците, като там те нямат отношение към калциевата хомеостаза [6].

CaR са членове на G-белтък-свързаната суперфамилия рецептори. Интересен е фактът, че те не са специфични за калциевите катиони, но тези йони имат най-висок афинитет към рецептора, в сравнение с останалите катиони. Стимулацията на CaR върху паращитовидната жлеза от калция активира много вторични сигнали и каскада от трансформации, които потискат синтеза на PTH. CaR при стимул се свързва с phospholipase C чрез G-protein и след това индиректно – с phospholipase A₂, която въздейства върху мембранните фосфолипиди за освобождаване на арахидоновата киселина, която се трансформира до левкотриенови метаболити, потискащи PTH секрецията. Активираният CaR чрез G-protein стимулира phosphatidylinositol (PI-PLC), който мобилизира интрацелуларния калций, блокирайки по този начин PTH [6].

Хиперкалциемията на ниво бъбрек намалява гломерулната филтрация и предизвиква вазоконстрикция. В дебелата възходяща бримка на Хенле хиперкалциемията редуцира cAMP. CaR се експресират по базолатералната мембрана и когато калцият ги активира, има повишена про-

дукция на arachnoid-acide derived 20 HETE (hydroxyeicosatetraenoic acid), която обратимо потиска апикалните калиеви канали, директно блокира Na, K, Cl канали, както и резорбцията на електrolитите във възходящото рамо на Хенлевата бримка. Като допълнение – редукцията на cAMP намалява стимулирания ефект от вазопресина и PTH върху тубулния епител. Na, K, Cl котранспортери могат да прехвърлят NH₄⁺ вместо калий и по този начин участват в регулацията на уринната екскреция на кисели продукти и поддържането на алкално-киселинното равновесие. Активацията на CaR намалява Cl резорбция и K-секреция през апикалния канал на възходящото рамо на Хенлевата бримка, което води до намаляване на Ca²⁺ и Mg²⁺ реабсорбцията и до увеличаване на нивата им в дисталните каналчета. Стимулацията на CaR в дисталния тубул води до инхибиране на калциевия транспорт. CaR се експресират също и в събирателните канали в медулата. Следователно CaR са директно и индиректно отговорни за поддържане на калциевата хомеостаза не само чрез модулиране на секрецията на PTH, но и участват в далеч по фина и сложна система на регулация [7].

Хипокалциемията е обичайна находка при болни с ХБН и при тези на диализа във времето преди масовата употреба на калций-съдържащите фосфатни байндери и активни витамин D стероли. Болните с ХБН трябва да имат сериозна рестрикция на приема на фосфор, за да намалят ретенцията му в условията на намалена гломерулна филтрация. Успоредно с това се намалява и приемът на калций с храната – обикновено 500-600 mg/дневно, което има известно участие в поддържането на ниски нива на калция в кръвта [8]. Друг немаловажен механизъм е намалената чревна резорбция поради ниските нива на калцитриол и намаления витамин D-зависим чревен транспорт. Обобщавайки, има намален внос на калций с храната и субоптимална чревна резорбция, които обуславят хипокалциемия, ако не се вземат подходящи терапевтични мерки като суплементация с калций и калцитриол [9] за преобладаване на горните нарушения. През 80-те години на XX в. като хелатори на фосфора са се използвали алуминий-съдържащи вещества, които имат много странични ефекти, свързани с натрупването на алиминий: костна болест, енцефалопатия, анемия, което лимитира употребата им сега [10]. Малко по-късно започва широката употреба на калций-съдържащи фосфатни хелатори, но за да се постигне адекватна чревна

резорбция, успоредно със свързването на фосфора в червата е необходимо приложението на много високи дози калциев карбонат и като обичайно усложнение се появява хиперкалциемия. Последствията от хиперкалциемията са много тежки и отчасти са отговорни за високата честота на съдови усложнения при ХБН – съдова калцификация, като се засягат големи артерии, мозъчни, каротидни и коронарни съдове, и калцифилаксия [11]. Съдовите стени са с намален комплайнс в резултат на медиалната калцификация, което ги прави ригидни и нарушава локалната авторегулация на съдовия тонус, както и увеличава риска за образуване и прогресия на съществуващи атеросклеротични лезии [12].

ФОСФОРНА ОБМЯНА

Спадът на гломерулната филтрация обуславя повишаване на серумния фосфор и намаляване на калция, като последният стимулира продукцията на PTH. Ефектът на тези промени е: увеличаване на фосфатурията и повишаване на серумния калций чрез увеличена резорбция. Цената на поддържане на нормален фосфор в ранните етапи на хронична бъбречна недостатъчност е стимулирането на PTH секрецията. Нивата на PTH могат да се намалят при ограничаване на фосфора, независимо от нивата на калция и калцитриола. Това предполага, че фосфорът може директно да повлияе секрецията на PTH чрез стабилизиране на PTH mRNA и чрез улесняване на трансляцията на сигналите [13]. От друга страна, високите нива на фосфатите потискат продукцията на калцитриола, което задълбочава хипокалциемията, като се поддържа стимулът за висока PTH продукция [14, 15, 16]. Освен като фактор за повишената продукция на PTH, хиперфосфатемията е независим рисков фактор, обуславящ висок сърдечно-съдов риск и висока смъртност при болните с ХБН. Терапевтичните мерки за редукция на фосфора винаги включват приложение на фосфатни хелатори, успоредно с диетичната рестрикция на фосфора, като целта е фосфорът да се движи в границите 1,1-1,8 mmol/l и по-важното е калциево-фосфорното произведение да е под 4,44 mmol²/l². Търсенето на нови некалций-съдържащи фосфатни хелатори има следните предизвикателства: да са високоэффективни в улавянето на фосфора, да имат ниска системна абсорбция, да са безопасни, да не предизвикват хиперкалциемия (най-

изразения страничен ефект на калций-съдържащите байндери). Такъв агент е Lanthanum carbonate, засега използван при диализни пациенти, при които проблемът с хиперфосфатемията е много тежък, тъй като диализата не очисти ефективно акумулираните фосфати.

От няколко години при диализно болните се използва и Sevelamer (polyamine hydrochloride), който представлява некалций, неалуминий-съдържаща йоннообменна смола, свързваща фосфора в червата. Този медикамент, несъдържащ калций, е възможно да се приема успоредно с малка доза калциев карбонат, която да осигурява суплементацията на калция и да поддържа адекватните му нива в кръвта [17].

В условията на прогресивна загуба на нефронна маса намалява и продукцията на калцитриол, което води до намалена резорбция на калция от гастроинтестиналния тракт и задълбочава се хипокалциемия. Калцият и фосфорът имат директен ефект върху паратиреоидните клетки, като трансформират цитозолните протеини, които се свързват специфично към PTH транспортната РНК-3-ти нетранслиран регион, като променят нейната стабилност [18, 19, 20]. Някои от тези белтъци са вече идентифицирани.

PTH СЕКРЕЦИЯ

Терапевтичното повлияване на ВХПТ цели да се намали секрецията и синтезът на PTH, както и да се контролира – забави или стопира, хиперплазията на паращитовидната жлеза. Активацията на калций-чувствителните рецептори върху жлезата води до незабавна секреция на PTH. Следователно хипокалциемията е най-мощният стимул за секреция на хормона. При суплементация с калций, за нормализиране на нивата му при ХБН е необходимо да се достигнат нормални нива на електролита в кръвта [21].

Хиперфосфатемията чрез стимул на PTH mRNA трансляцията увеличава PTH синтез, но по-важна е витамин D и калциевата негативна регулация, която се осъществява с повишена генна транскрипция на рге-рго PTH. За да се блокира този процес, се използват аналози на витамин D3-Calcitriol (1,25 dihydroxyvitamin D3), който осъществява ефекта си чрез свързване с рецепторите за витамин D3 (ВДР) върху паращитовидната жлеза, след като се осъществи тази връзка ВДР реагират с витамин D-отговорен елемент, локализиран 100-125 бази

нагоре от pre-pro PTH, и така се блокира генната транскрипция. Калциевият йон също блокира тази транскрипция, чрез свързването с калций-отговорен елемент. Следователно приемът на аналози на витамин D3 намалява нивата на PTH, като редуцира транскрипцията на pre-pro PTH и повишава нивата на калция, които потискат PTH секрецията чрез калций-чувствителната рецепторна активация. Освен Calcitriol в Европа се използва Alphacalcidol (1-alpha-hydroxyvitD3). Едно от страничните действия на аналозите на вит. D3 е увеличаването на нивата на калция и фосфора. За да се намалят тези доза-зависими ефекти, се търсят нови медикаменти – Paricalcitol – 19 nor-1,25 dihydroxyvitaminD2; Doxercalciferol – 1 alpha hydroxyvitamin D2. Ефектът от лечението с аналози на вит. D е редукция на PTH нивата с около 25% няколко седмици след началото на терапията [22]. При пациентите на диализно лечение аналозите на витамин D се прилагат интравенозно.

Наскоро се появила калций-миметиците, които са нов, принципно различен медикамент за лечение на вторичния хиперпаратиреоидизъм [23]. Те модулират CaR, правейки ги по-чувствителни на ефектите на екстрацелуларния калций, и водят до потискане на PTH секрецията. Калциевите миметици имат качествено нови характеристики – стимулират калциево-чувствителните рецептори и те се възбуждат от по-ниски нива на серумния калций (по-ниски от нормалните) – по-ниски нива на ендогенния калций при болни с ХБН потискат PTH [24]. Вече има достатъчно проучвания, които доказват безопасността и ефективността на този нов клас медикамент [25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Повишената секреция на PTH е ключов механизъм за развитие на вторичен хиперпаратиреоидизъм при ХБН, който е налице в много ранните етапи на ХББ и протича тихо и безсимптомно. Ексцесивният PTH при ХБН е резултат от ниския калций, което се дължи на невъзможността на бъбрека да очисти фосфора и от дефицита на бъбречен витамин D3. Тъй като нивата на PTH, Ca и P са взаимосвързани, медикаментозната корекция цели да оптимизира едно от тези нива, което неминуемо ще промени и останалите в тази система. Сегашната терапия с калциеви соли, хелатори на фосфора – калций-съдържащи и калций-несъдържащи, аналози на витамин D3, имат доста странични ефекти – лош

контрол на хиперфосфатемия/хиперкалциемия, високо калциево-фосфорно производство, които пречат на адекватното потискане на PTH секрецията. Появата на нови медикаменти, изчистени от обичайните неблагоприятни ефекти, позволява по-добър контрол върху нивата на PTH, адекватно лечение на реналната остеодистрофия и намаляване на сърдечно-съдовия риск при болните с ХБН, който е пряко свързан с високите нива на фосфора и PTH.


Библиография

1. Йончева, Д. Рискови фактори за развитието на съдовите калцификати при болни на диализно лечение – Мед. преглед, **40**, 2004, № 2, 24-27.
2. Йончева, Д. С-реактивен протеин – някои диагностични приложения. – Нейрол. Хемодиал. Транспл., 2003, № 4, 9-11.
3. Blacher, J. Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. – Hypertension, **38**, 2001, № 4, 938-942.
4. Blankenship, K. A. et al. The calcium-sensing receptor regulates calcium absorption in MDCK cells by inhibition of PMCA. – Am. J. Physiol., **280**, 2001, F815-F822.
5. Brown, E. M. et al. Calcium-ion-sensing cell-surface receptors. – N. Engl. J. Med., **333**, 1995, № 4, 234-240.
6. Brickman, A. S. et al. 1,25 dihydroxyvitamin D3 in normal man and patients with renal failure. – Ann. Intern. Med., **80**, 1974, 161-168.
7. Druke, T. Modulation and action of calcium – sensing receptor. – Nephrol. Dial. Transpl., **19**, 2004, Suppl. 5, v20-v26.
8. Goodman, W. Medical management of secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. – Nephrol. Dial. Transpl., 2003, Suppl 18, 1112-1118.
9. Hruska, K. A. and S. L. Teitelbaum. Renal osteodystrophy. – N. Engl. J. Med., **333**, 1995, № 3, 166-174.
10. Indridason, O. S. et al. D. Quarles. Comparison of treatments for mild secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. – Kidney Int., **57**, 2000, 282-292.
11. Levey, A. S. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: where do we start? – Am. J. Kidney Dis., **32**, 1998, № 5, Suppl. 3, S5-S13.
12. Llach, F. Secondary hyperparathyroidism in renal failure: The trade-off hypothesis revisited. – Am. J. Kidney Dis., **25**, 1995, 663-679.
13. Llach, F. et al. Forero. Secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. – Am. J. Kidney Dis., **38**, 2001, Suppl. 5, S20-S34.
14. Miyamoto, K. et al. Does the parathyroid 'see' phosphate? – Nephrol. Dial. Transpl., **13**, 1998, № 11, 2727-2729.
15. Moallem, E. et al. RNA-Protein binding and post-transcriptional regulation of parathyroid hormone gene expression by calcium and phosphate. – J. Biol. Chem., **273**, 1998, № 9, 5253-5259.
16. Mazhar, Ar. et al. Risk factor and mortality in end stage renal disease. – Kidney Int., **60**, 2001, 324-332.
17. Moallem, E. et al. RNA-protein binding and post-transplantation regulation of parathyroid hormone gene expression by calcium and phosphate. – J. Biol. Chem., **273**, 1998, 5253-5259.

18. N a r a n g, R. et al. Serum calcium, phosphorus and albumin levels in relation to the angiographic severity of coronary artery disease. – Int. J. Cardiol., **60**, 1997, № 1, 73-79.
19. N a v e h - M a n y, T. et al. Parathyroid cell proliferation in normal and chronic renal failure rats. The effects of calcium, phosphate, and vitamin D. – J. Clin. Invest., **96**, 1995, № 4, 1786-1793.
20. N e m e t h, E. F. Pharmacological regulation of parathyroid hormone. – Cur. Pharm. Des., **8**, 2002, 2077-2087.
21. NIH Consensus Statement. – Optimal Calcium Care, **12**, 1994, № 3, 1-31.
22. R o d r i g u e z, M. et al. pathogenesis of refractory secondary hyperparathyroidism. – Kidney Int., **61**, 2002, S155-S160.
23. R i t z, E. Managing mineral balance in end-stage renal disease. – Nephrol. Dial. Transpl., **19**, 2004, Suppl. 1, 11-13.
24. T o r r e s, P. Clinical experience with cinacalcet HCl. – Nephrol. Dial. Transpl., **19**, 2004, Suppl. 5, v27-v33.
25. W a d a, M. et N. Nagano. Control of parathyroid cell growth by calcimimetics. – Nephrol. Dial. Transplant., **18**, 2003, Suppl. 3, 11113-11118.

✉ Адрес за кореспонденция:
 Д-р Мила Любомирова д.м., гл. ас.
 Клиника по нефрология
 УМБАЛ "Александровска"
 ул. „Г. Софийски“ № 1
 1431 София
 ☎ 9220229
 e-mail: Mljubomirova@yahoo.com

📁 Постъпила – 29.12.2008 г.



ЦЕНТРАЛНА МЕДИЦИНСКА БИБЛИОТЕКА
 Отдел Научна медицинска информация

ПРЕДЛАГА

СТИЛОВА РЕДАКЦИЯ
КОРЕКЦИЯ
И ФОРМАТИРАНЕ
НА МЕДИЦИНСКИ ТЕКСТОВЕ

ХУДОЖЕСТВЕНО И ТЕХНИЧЕСКО ОФОРМЛЕНИЕ
ИЗРАБОТВАНЕ НА ПОСТЕРИ И ПРЕЗЕНТАЦИИ

Централна медицинска библиотека
 1431 София, ул. "Св. Г. Софийски" № 1
 тел./факс 952 23 93, 92301 423