

©Borgis

*Aleksandra Kruszyńska, Jadwiga Słowińska-Srzednicka

Parathormon i aldosteron a ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego

Parathyroid hormone and aldosterone and the risk of coronary-vascular diseases

Klinika Endokrynologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Szpital Bielański, Warszawa
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Wojciech Zgliczyński

Słowa kluczowe

aldosteron, parathormon, choroby układu sercowo-naczyniowego

Keywords

aldosterone, parathyroid hormone, coronary-vascular diseases

Streszczenie

Schorzenia przebiegające z podwyższonym stężeniem parathormonu (PTH), w tym pierwotna nadczynność przytarczyc (PNP), wiążą się z powikłaniami ze strony układu sercowo-naczyniowego (CVD) takimi jak: nadciśnienie tętnicze, przerost lewej komory serca, miażdżyca tętnic. W hiperaldosteronizmie wykazano także patologiczne zmiany w układzie sercowo-naczyniowym i powikłania zwiększające śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych. Stwierdzono także zależność między wysokim prawidłowym stężeniem aldosteronu a częstością CVD i śmiertelnością z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów ze stabilną chorobą niedokrwienną serca. W ostatnich latach opisano współzależność pomiędzy stężeniem aldosteronu i parathormonu. Farmakologiczne hamowanie aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron, poprzez powszechnie stosowane leki u pacjentów z obciążeniami kardiologicznymi, skutkuje obniżeniem stężeń nie tylko aldosteronu, ale też PTH. Leki wpływające na obniżenie stężenia PTH i aldosteronu mogą w istotny sposób zredukować ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych poprzez wpływ na szereg niekorzystnych mechanizmów. Jednym z nich jest proces wapnienia tętnic, w wyniku którego zmniejsza się elastyczność ścian tętnic, co znacznie pogarsza przebieg miażdżycy i przyspiesza występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Summary

Diseases in which parathyroid hormone (PTH) level is elevated, like primary hyperparathyroidism, exhibit a connection with pathology of the cardiovascular (CV) system: arterial hypertension, left ventricular hypertrophy and atherosclerosis. In hyperaldosteronism there are also cardiovascular complications which increase CV mortality. It is known that normal high aldosterone level exhibit a connection with cardiovascular diseases (CVD) and with mortality in patients with coronary artery disease. There is a correlation between levels of parathyroid hormone and aldosterone, while pharmacological inhibition of renin-angiotensin-aldosterone system – using commonly prescribed medicaments in patients with cardiovascular diseases – results in lowering of levels of not only aldosterone but also PTH. Medications with influence on lowering of PTH and aldosterone levels may also significantly reduce the risk of cardiovascular complications. One of them is through having influence on the mechanism of artery calcification, which is connected with arterial stiffness and more severe atherosclerosis and increases the risk of cardiovascular events.

Adres/address:

*Aleksandra Kruszyńska
Klinika Endokrynologii CMKP
Szpital Bielański
ul. Ceglowska 80, 01-809 Warszawa
tel. + 48 (22) 834-31-31
akruszynska@cmkp.edu.pl

PARATHORMON CZYNNIKIEM RYZYKA CHORÓB UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO

Parathormon (PTH) jest polipeptydowym hormonem wydzielanym przez przytarczycę, jego zasadnicze działanie wiąże się z regulacją gospodarki wapniowo-fosforanowej. Pierwotna nadczynność przytarczyc (PNP) jest patologią, w której autonomicznie wydzielany w nadmiarze PTH powoduje hiperkalcemię i hipofosfatemię. Schorzenia układu sercowo-naczyniowego (ang. co-

ronary-vascular diseases – CVD) występują u około 40% chorych na PNP. Nadmiar PTH występuje także we wtórnej i trzeciorzędowej nadczynności przytarczyc w przewlekłej chorobie nerek (tab. 1). Wśród objawów ze strony układu sercowo-naczyniowego u chorych z PNP stwierdzano: nadciśnienie tętnicze, przerost lewej komory serca, miażdżycę tętnic, być może również większa jest częstość choroby niedokrwiennej serca. Opisuje się także zwapnienia miokardium i zastawek

serca oraz kalcyfikację naczyń tętniczych, w tym tętnic wieńcowych u chorych z PNP, co dodatkowo sprzyja miażdżycy i występowaniu epizodów sercowo-naczyniowych. W badaniu Vaidya i wsp. wykazano, że osoby z nadciśnieniem tętniczym (NT) statystycznie częściej rozwijają PNP, szczególnie jeśli w leczeniu NT stosowany jest furosemid (1). Wpływ PTH na układ sercowo-naczyniowy przedstawiono w tabeli 2. Kalcyfikacja tętnic wynika z odkładania w błonie wewnętrznej lub środkowej soli wapnia (hydroksyapatytu, bruszytu lub wedelitu). Jest to proces zbliżony do kościotworzenia – w ścianie naczyń z komórek mięśni gładkich naczyń i komórek macierzy powstają osteoblasty. Następuje kalcyfikacja blaszek miażdżycowych, zmniejszenie elastyczności ścian tętnic, co znacznie pogarsza przebieg miażdżycy i przyspiesza występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych. Modelowym przykładem patologii, w której dochodzi do nadmiernego wydzielania PTH, jest przewlekła choroba nerek. Wiadomo, że obniżenie GFR o 30% zwiększa ryzyko chorób sercowo-naczyniowych o 30% oraz że w niewydolności nerek ryzyko śmierci z powodu zmian sercowo-naczyniowych zwiększa się dziesięciokrotnie. W przewlekłej chorobie nerek stwierdza się kalcyfikację tętnic wieńcowych, obwodowych i zastawek serca, także u chorych w młodym wieku, którzy są dializowani (2). Podawanie leków obniżających stężenia wapnia i fosforu spowalnia proces kalcyfikacji naczyń.

W badaniu The ICELAND-MI Substudy of AGES-Reykjavik (3) wykazano związek pomiędzy wysokim stężeniem PTH a zwiększoną masą lewej komory serca i obniżeniem funkcji skurczowej. Wykazano potencjalny udział PTH w procesach remodelingu serca. U osób z podwyższonym stężeniem PTH opisano zwiększoną śmiertelność z powodu incydentów sercowo-naczyniowych, a skuteczne leczenie operacyjne chorych z PNP doprowadza do regresji przerostu lewej komory serca i zmniejsza częstość kalcyfikacji zastawek serca (4). Wysuwane są postulaty, aby uznać stężenie PTH za wskaźnik prognostyczny ryzyka zgonu.

ALDOSTERON CZYNNIKIEM RYZYKA CHOROÓB UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO

Aldosteron jest hormonem mineralokortykoidowym, powstaje w warstwie kłębkowatej kory nadnerczy pod wpływem przede wszystkim angiotensyny II

Tabela 1. Przyczyny nadmiernego wydzielania PTH.

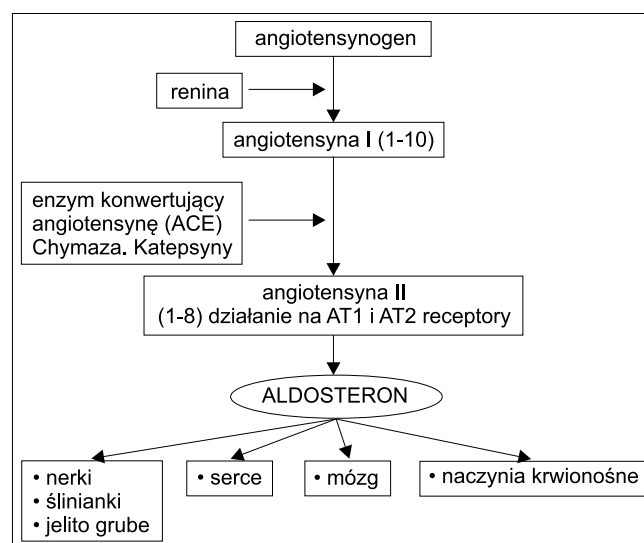
Pierwotna nadczynność przytarczyc	Inne stany przebiegające z nadmiernym wydzielaniem PTH
<ul style="list-style-type: none"> - Gruczolak przytarczyc - Ektopowe gruczolaki przytarczyc - Rozrost przytarczyc - Rak przytarczyc - Zespoły MEN, HPT-JT, FIH 	<ul style="list-style-type: none"> - Przewlekła choroba nerek - Niedobór witaminy D - Nowotwory wydzielające PTHrP - Ektopowe wydzielanie PTH

Tabela 2. Wpływ PTH na układ sercowo-naczyniowy.

- „Calcium overload” kardiomiocytów i mitochondriów
- Zwapnienia w tętnicach wieńcowych i mięśniu sercowym
- Hipertrofia kardiomiocytów
- Kalcyfikacja zastawek serca
- Nadciśnienie tętnicze
- Przerost lewej komory
- Obniżenie frakcji wyrzutowej (FE)
- Zaburzenia elektryczne serca

i ACTH; istotnym czynnikiem regulującym syntezę aldosteronu jest także stężenie potasu. Receptory dla aldosteronu znajdują się w wielu tkankach, przede wszystkim w naczyniach krwionośnych, sercu, mózgu, ale też w nerkach, jelicie grubym czy śliniankach. Szlak syntezy aldosteronu przedstawiono na rycinie 1. Ponieważ renina jest niezbędna do przekształcenia angiotensynogenu do angiotensyny, stąd też wiele czynników jak np. stężenie potasu, sodu czy szereg leków mających wpływ na reninę pośrednio wpływa na syntezę lub działanie aldosteronu. Nadmiar aldosteronu (hiperaldosteronizm) wiąże się z nadciśnieniem tętniczym i hipokaliemią; wyróżniamy hiperaldosteronizm pierwotny, który występuje rzadko, oraz hiperaldosteronizm wtórny (tab. 3). Wpływ hiperaldosteronizmu na wzrost ryzyka chorób metabolicznych, układu sercowo-naczyniowego i nagłych zgonów wykazano w wielu badaniach, mechanizmy niekorzystnego działania aldosteronu i choroby powiązane z hiperaldosteronizmem przedstawiono w tabeli 4. Wykazano także zależność między wysokim prawidłowym stężeniem aldosteronu a częstością i śmiertelnością z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów ze stabilną chorobą niedokrwienną serca (5).

W badaniu RALES (Randomised Aldactone Evaluation Study) (6), w którym porównywano spironolakton vs placebo u chorych z ciężką niewydolnością serca, wykazano, że dołączenie do standardowej terapii spironolaktonu powoduje zmniejszenie śmiertel-



Ryc. 1. Szlak syntezy aldosteronu.

Tabela 3. Przyczyny hiperaldosteronizmu.

Hiperaldosteronizm pierwotny	Hiperaldosteronizm wtórny (najczęstsze stany kliniczne)
<ul style="list-style-type: none"> - Gruczolak nadnercza - Obustronny przerost kory nadnerczy - Jednostronny przerost kory nadnerczy - Rodzinny hiperaldosteronizm typu I, II i III - Rak nadnerczy wydzielający aldosteron - Ektopowe wytwarzanie aldosteronu przez nowotwór, np. rak jajnika, rak nerki 	<ul style="list-style-type: none"> - Niewydolność serca, zawał serca - Hipowolemia - Marskość wątroby - Zespół nerczycowy - Leki przeczyszczające i moczopędne - Faza przyspieszona nadciśnienia tętniczego - Nadciśnienie w wężeniu tętnicy nerkowej

Tabela 4. Bezpośredni i pośredni wpływ aldosteronu na układ sercowo-naczyniowy.

ALDOSTERON:		
Włóknienie mięśnia sercowego i drobnych naczyń	Nadciśnienie tętnicze	Insulinooporność
Obniżenie NO	Zawał mięśnia serca	Cukrzyca typu 2
Pogrubienie <i>intima media</i>	Zaburzenia rytmu serca Migotanie przedsionków	Zespół metaboliczny
Dysfunkcja śródbłonna	Choroba niedokrwienna serca	Uszkodzenie nerek
Wzrost II-6	Niewydolność serca Przerost komory lewej	Nasilenie procesów zapalnych
Zwiększenie czynników wzrostowych	Udar mózgu	Wzrost ryzyka nagłego zgonu

ności o 30%. Z kolei w badaniu EPHEMUS (Eplerenon Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study) wykazano 15% zmniejszenie śmiertelności ogólnej i 21% zmniejszenie liczby zgonów nagłych u pacjentów z zawałem serca po dołączeniu do standardowej terapii eplerenonu.

POWIĄZANIE POMIĘDZY ALDOSTERONEM I PTH

U pacjentów z PNP wykazano zwiększone stężenia aldosteronu, z kolei u osób z hiperaldosteronizmem stwierdzano wysokie stężenia PTH i zmniejszoną masę kostną, a skuteczne leczenie aldosteronizmu powodowało poprawę w zakresie gęstości kości. Skuteczna adrenalectomia u chorych z zespołem Conna skutkowała obniżeniem stężeń PTH. Jak wykazano w prospektywnym badaniu MESA (The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) (7) wysokie stężenie aldosteronu (> 19,66 ng/ml) wiąże się z wysokim stężeniem PTH oraz nieleczone nadciśnienie tętnicze

kojarzy się z podwyższonym stężeniem PTH. W populacji północnych Niemiec wykazano związek wysokiego wskaźnika ARR (aldosteron/renina) z wysokimi stężeniami PTH (8). Podwyższone stężenia PTH stwierdzano w aldosteronizmie pierwotnym, ale nie we wtórnym. Obniżenie PTH u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym leczonych farmakologicznie występuje w przypadku stosowania leków wpływających na układ RAA, nie obserwowano takiego efektu, gdy stosowano leki hipotensyjne z innych grup. Stwierdzono także, że u pacjentów z podwyższonym zarówno aldosteronem, jak i PTH nadciśnienie tętnicze obserwuje się u ponad 70% chorych, w porównaniu do ok. 30% w grupie z najniższymi stężeniami aldosteronu i PTH (7).

W badaniu MESA wykazano także (7), że leki blokujące receptory mineralokortykoidowe lub wpływające na układ RAA powodują obniżenie PTH; takie działanie wykazano m.in. dla kaptoprilu i spironolaktonu. Prawdopodobny mechanizm tego zjawiska jest związany z faktem występowania w przytarczycach receptorów dla angiotensyny oraz receptorów mineralokortykoidowych. Wykazano także, że leczenie spironolaktonem zmniejsza ryzyko złamań kości u mężczyzn i obniża poziom PTH. Obecnie prowadzone są kolejne badania dotyczące tych zależności: badanie RAAS-PARC (Renin-Angiotensin-Aldosterone System and PARathyroid Control Study) oraz EPATH (Effects of Eplerenone in patients with Primary HyperPARathyroidism). W wielośrodkowych badaniach u chorych dializowanych z wtórną nadczynnością przytarczyc wykazano pozytywny wpływ cinakalcetu, czyli kalcyminetyku II generacji, który powoduje zmianę konformacji domeny pozakomórkowej receptora wapniowego, na obniżenie stężenia PTH, ale także na zmniejszenie częstości hospitalizacji i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych. Zjawisko to tłumaczy się wpływem cinakalcetu na powstawanie zwapnień w naczyniach (2).

PODSUMOWANIE

Podwyższone stężenie aldosteronu i PTH sprzyja występowaniu zmian w układzie sercowo-naczyniowym. Istnieje współzależność pomiędzy stężeniem aldosteronu i parathormonu, a farmakologiczne hamowanie aktywności układu RAA obniża stężenie aldosteronu i PTH. Leki wpływające na obniżenie stężenia PTH i aldosteronu mogą w istotny sposób zredukować ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych, także poprzez wpływ na proces wapnienia tętnic.

PIŚMIENNICTWO

- Vaidya A, Curhan GC, Paik JM et al.: Hypertension, Antihypertensive Medications, and Risk of Incident Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(6): 2396-2404.
- Żelaźnicka M, Kocelak P, Olszanecka-Glinianowicz M, Chudek J: Cinacalcet therapy and cardiovascular risk in hemodialysis patients. *Postępy Hig Med Dosw (Online)* 2012; 66: 722-729.

3. van Ballegooijen AJ, Visser M, Cotch MF et al.: Serum vitamin D and parathyroid hormone in relation to cardiac structure and function: the ICELAND-MI substudy of AGES-Reykjavik. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(6): 2544-2552.
4. Stefanelli T, Abela C, Frank H et al.: Cardiac abnormalities in patients with primary hyperparathyroidism: implications for follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(1): 106-112.
5. Hillaert MA, Lentjes EG, Kemperman H et al.: Aldosterone, atherosclerosis and vascular events in patients with stable coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2013; 167(5): 1929-1935.
6. Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al.: The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341(10): 709-717.
7. Brown J, de Boer IH, Robinson-Cohen C et al.: Aldosterone, parathyroid hormone, and the use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(2): 490-499.
8. Fischer E, Hannemann A, Rettig R et al.: A high aldosterone to renin ratio is associated with high serum parathyroid hormone concentrations in the general population. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(3): 965-971.

otrzymano/received: 30.10.2015
zaakceptowano/accepted: 23.11.2015