

Kornelia Kędziora-Kornatowska¹, Agnieszka Błażejewska²

¹Katedra i Klinika Geriatrii Collegium Medicum Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu

²Wielospecjalistyczny Szpital Miejski im. E. Warmińskiego w Bydgoszczy, Oddział Kardiologii

Udział nerek w zaburzeniach endokrynnych u osób w podeszłym wieku

The role of kidneys in age-dependent endocrine disorders in the elderly

Abstract

The aging process promotes changes in hormone profiles and weakens the homeostatic mechanisms. The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), one of the regulation mechanism, controls renal, suprarenal and cardiovascular functions by affecting sodium and fluid balance and blood pressure. RAAS has an effect on plasma endocrine profile and tissue paracrine and autocrine activity. Initial trial data shows significant differences of activity between separate components of RAAS. The kidney also hydroxylates 25-Hydroxycalciferol [25(OH)D₃]. Impaired kidney function causes disturbances in calcium-phosphorous balance. Reduction of erythropoietin implicates significant clinical effect such as anaemia in the elderly. Endocrine changes caused by aging process in the kidney still need further research and clinical analysis.

key words: aging, rennin-angiotensin system, erythropoietine, osteoporosis

Nerki odgrywają podstawową rolę w regulacji i utrzymaniu stałej objętości zewnątrzkomórkowej, ciśnienia osmotycznego oraz składu elektrolitowego płynów ustrojowych. Są narządem odpowiedzialnym za usuwanie z organizmu produktów przemiany materii oraz nieprzyswajalnych związków pochodzenia egzogenego. Prawidłowa czynność wydalnicza tego narządu warunkuje utrzymanie stałości środowiska wewnętrznego organizmu. Nerki to także miejsce syntezy reniny, białka enzymatycznego będącego pierwszym ogniwem układu renina-angiotensyna (RAAS, *renin-angiotensin-aldosterone system*), erytropoetyny (EPO, *erythropoietine*), regulującej wytwarzanie krwinek czerwonych, czy kalcytriolu [1,25(OH)D₃] — najbardziej aktywnego metabolitu witaminy D₃. Są także narządem docelowym dla parathormonu (PTH, *parathormone*). Wraz z wiekiem w nerkach dochodzi do zmian zarówno

anatomicznych, jak i czynnościowych. Istotne konsekwencje kliniczne ma obserwowane u osób w podeszłym wieku pogorszenie czynności hormonalnej nerek. Zmiany aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS) mogą być przyczyną zaburzeń hemodynamicznych, funkcji transportowych oraz uszkodzenia nerek. Zmniejszone wydzielanie EPO w odpowiedzi na niedotlenienie tkanek jest jedną z przyczyn niedokrwistości u osób w podeszłym wieku. Obniżone wytwarzanie przez nerki czynnego metabolitu witaminy D₃ — kalcytriolu — i zmniejszone wchłanianie wapnia przyczyniają się do wzrostu wydzielania PTH przez przytarczycę, co w konsekwencji może prowadzić do zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej.

W związku z tym bardzo istotnym elementem postępowania klinicznego jest ocena fizjologicznych zmian zachodzących w nerkach w procesie starzenia się organizmu z uwzględnieniem również ich funkcji endokrynej.

Układ renina-angiotensyna-aldosteron

Renina jest pierwszym ogniwem RAAS. Pomiar stężenia reniny we krwi często stanowi podstawę do

Adres do korespondencji:
prof. dr hab. med. Kornelia Kędziora-Kornatowska
Katedra i Klinika Geriatrii Collegium Medicum UMK
ul. M. Skłodowskiej-Curie 9, Bydgoszcz 85–094
tel.: (052) 585 40 21; faks: (052) 585 49 21

oceny aktywności całego układu. Głównym miejscem powstawania reniny, enzymatycznego białka niskocząsteczkowego, są zawierające liczne ziarnistości komórki mioepitelialne aparatu przykłębuszkowego. Renina opuszcza nerki, krąży z krwią i przekształca angiotensynogen w angiotensynę I, z której szybko pod wpływem konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) w śródbłonku naczyń płucnych powstaje angiotensyna II (Ang II, *angiotensin II*). Stężenie reniny krążącej we krwi ulega zmniejszeniu u osób starszych o około 30–50% [1].

Hall i wsp. [2] uważają, że zmiany te związane z wiekiem są następstwem zmniejszenia ilości czynnych nefronów. Kompensacyjny wzrost filtracji w pozostałych nefronach prowadzi do zwiększenia ilości jonów Na^+ i Cl^- docierających do płamki gęstej. Powoduje to zahamowanie syntezy, jak i wydzielania reniny, a w konsekwencji obniżenie stężenia angiotensyny II i aldosteronu w surowicy. Epstein i Hollenberg [3], którzy swoim pacjentom zalecili dietę o małej zawartości sodu udowodnili, że osoby w podeszłym wieku potrzebują dwukrotnie, a nawet trzykrotnie więcej czasu aby dostosować wydzielanie sodu do aktualnych potrzeb organizmu. Weidmann i wsp. uważają, że u osób starszych występuje osłabiona reakcja reninowa na dietę niskosodową [4, 5]. Wydzielanie i klirens aldosteronu również się obniżają. Równoległe ze spadkiem stężenia reniny oraz aldosteronu obserwuje się wzrost natriurezy, szczególnie zaznaczony u chorych z nadciśnieniem tętniczym.

Znamienne jest także osłabienie działania aldosteronu w przypadku hiperkaliemii u starszych osób, czego przyczyną jest osłabiona odpowiedź cewek na aldosteron w porównaniu z osobami młodszymi [6, 3]. Aldosteron poprzez działanie na cewkę nerkową dalszą, zwiększa reabsorpcję sodu i ułatwia wydalanie potasu. Ponieważ u osób w starszym wieku obniża się także przesączanie kłębuszkowe, stężenie potasu w surowicy może drastycznie wzrosnąć szczególnie w przypadku krwawień z przewodu pokarmowego lub w wyniku dożylnego podania soli potasowych [1, 6].

Bardzo istotnym etapem w badaniach nad funkcją RAAS było odkrycie lokalnych, niezależnie regulowanych układów renina-angiotensyna-aldosteron. Angiotensyna II jest nie tylko hormonem krążącym, ale również wydzielanym miejscowo w nerkach, sercu, mózgu, gdzie pełni funkcje autokryne i parakryne. W tych narządach Ang II może być również wytwarzana przez inne enzymy niż ACE — takie jak katepsyna G i chymaza [7, 8]. Miejscowe układy RAAS odznaczają się pewną autonomicznością w stosunku do ogólnoustrojowego układu RAAS. Niezależność tych

układów jest jednak ograniczona ze względu na wpływ krążącej reniny, angiotensyny II i innych angiotensyn na aktywność układów lokalnych [4, 7, 8]. W populacji osób w podeszłym wieku aktywność miejscowego, nerkowego RAAS ulega prawdopodobnie zwiększeniu w odróżnieniu od jego części ogólnoustrojowej, krążącej. Zwiększone stężenie Ang II w nerkach wiąże się ze zmniejszonym przesączaniem kłębuszkowym (GFR, *glomerular filtration rate*), jak również ze zwiększeniem zatrzymywania sodu, białkomoczem i stwardnieniem kłębuszków nerkowych [8]. Zwiększona aktywność wewnątrznerkowego RAAS prowadzi do zmian hemodynamicznych i funkcji transportowych, czego głównym następstwem jest rozwój nadciśnienia tętniczego. Nadmierne pobudzenie wewnątrznerkowego RAAS i zwiększone stężenie Ang II wiąże się także z rozwojem stresu oksydacyjnego, prowadzącego między innymi do dysfunkcji i proliferacji komórek śródbłonka kłębuszków nerkowych oraz rozwoju procesu zapalnego poprzez aktywację czynnika jądrowego NF κ B, białka chemotaktycznego monocytów typu 1 (MCP-1, *monocyte chemoattractant protein-1*), naczyniowej cząsteczki adhezyjnej (VCAM, *vascular cell adhesion molecule*), uwalnianie interleukiny 6 (IL-6, *interleukin-6*) i czynnika martwicy guza (TNF- α , *tumor necrosis factor-alpha*). Angiotensyna II uczestniczy w przebudowie ściany naczyniowej, indukując ekspresję autokrynych czynników wzrostu, takich jak czynnik wzrostu pochodzenia płytkowego, insulino-podobny czynnik wzrostu fibroblastów, transformujący czynnik wzrostu β_1 w komórkach mięśni gładkich. Ponadto, pobudzając uwalnianie endoteliny (ET-1, *endothelin*), proliferację komórek mięśni gładkich i powstawanie komórek piankowatych przyczynia się też do rozwoju zmian miażdżycowych.

Wykazano, że stężenie natriuretycznego peptydu przedsionkowego (ANP, *atrial natriuretic peptide*) uczestniczącego w regulacji gospodarki wodno-sodowej, u osób starszych jest podwyższone. Natriuretyczny peptyd przedsionkowy wywiera hamujący wpływ na wydzielanie reniny, a w efekcie obniża stężenie Ang II, aldosteronu i zmniejsza resorpcję zwrotną sodu w nerce. Na uwagę zasługuje także obserwacja dotycząca znacznego wzrostu stężenia ANP w odpowiedzi na egzogenną podaż roztworu NaCl [6].

Zaburzenia regulacji gospodarki wapniowo-fosforanowej

Wraz z wiekiem można zaobserwować zaburzenia regulacji gospodarki wapniowo-fosforanowej, między innymi w wyniku zmian inwolucyjnych dotyczących cewek nerkowych. Nerka jest narządem odpowiedzial-

nym za metabolizm witaminy D₃ (cholekalcyferolu). W wątrobie pod wpływem 25 α -hydroksylazy cholekalcyferol ulega przemianie do 25-hydroksycholekalcyferolu [25(OH)D₃], który ulega dalszej biotransformacji w nerkach. Pod wpływem 1 α -hydroksylazy zlokalizowanej głównie w komórkach nabłonkowych cewek dalszych i w mniejszym stopniu cewek bliższych, powstaje 1,25-dihydroksycholekalcyferol (kalcytriol) [1,25(OH)₂D₃] najbardziej aktywny metabolit witaminy D₃ [9]. Wytwarzanie przez nerki czynnego metabolitu witaminy D₃ (1,25-(OH)₂D₃) zmniejsza się wraz z wiekiem (gdy GFR < 80 ml/min). W warunkach deficytu kalcytriolu dochodzi do obniżenia stężenia wapnia, w wyniku upośledzenia wchłaniania tego pierwiastka. Następuje natomiast podwyższenie PTH w surowicy krwi nawet do wartości dwukrotnie większych niż u osób dorosłych młodszych, czego przyczyną może być zależny od wieku spadek GRF oraz obniżona absorpcja wapnia z jelit [6]. Nadmiar PTH jest jedną z istotnych przyczyn występowania osteoporozy starczej.

Nerkowy czynnik hematopoetyczny — erytropoetyna

Niedokrwistość jest częstym medycznym problemem u osób w podeszłym wieku i wywiera istotny wpływ na wzrost chorobowości, śmiertelności, a także pogorszenie jakości życia w tej grupie wiekowej. Zgodnie z kryteriami Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*), niedokrwistość rozpoznaje się wówczas, gdy stężenie hemoglobiny wynosi mniej niż 13 mg/dl dla mężczyzn i mniej niż 12 mg/dl dla kobiet. Nilsson-Ehle i wsp. [10] w swoim badaniu porównali wartości stężenia hemoglobiny charakterystyczne dla wieku z kryteriami niedokrwistości opracowanymi przez WHO. W przypadku zdrowych osób w wieku 70–88 lat wartość stężenia hemoglobiny, wyznaczona empirycznie, poniżej której rozpoznawano niedokrwistość, przesunęła się z 12,8 mg/dl do 11,6 mg/dl dla mężczyzn, a dla kobiet z 11,8 mg/dl do 11,4 mg/dl [10]. Zgodnie z tymi wytycznymi stwierdzono występowanie niedokrwistości związanej z wiekiem u 3,2% kobiet i 9,7% mężczyzn. Natomiast według kryteriów WHO w tym samym badaniu niedokrwistość stwierdzono u 28,3% mężczyzn oraz 9,3% kobiet [10]. Obserwacje Nilsona-Ehle i wsp., a także innych autorów wskazują, że należałoby zastanowić się nad wartościami granicznymi rozpoznawania niedokrwistości u osób starszych. Trzeba jednak podkreślić, że te kryteria diagnostyczne niedokrwistości opracowano, pomijając ocenę kliniczną i funkcjonalną chorych. Do zaburzeń klinicznych związanych z wiekiem należy także stopniowe obniżanie wartości hemato-

krytu (HCT, *hematocrite*). Parametr ten utrzymuje się na stałym poziomie do około 50. roku życia, po czym ulega obniżeniu średnio o około 0,25% między 50.–60. rokiem życia, 0,5% między 60.–70. rokiem życia oraz o około 1% między 75. a 90. rokiem życia [10–12].

Zmniejszanie wartości HCT z pozoru niewielkie i niezauważalne z miesiąca na miesiąc czy rok, staje się istotne klinicznie wraz z upływem dekady.

Istnieje grupa osób starszych, u których wartość HCT jest wyższa od wartości średniej charakterystycznej dla wieku. Stwierdzono, że u tych osób występuje lepsza wymiana gazowa (o ok. 25% tlenu więcej transportowanego do tkanek przy udziale erytrocytów) w porównaniu z pacjentami, u których wartość ta nie przekracza 40%. Ma to istotne znaczenie, ponieważ uważa się, że stopień sprawności intelektualnej, fizycznej oraz zwiększona podatność na zachorowanie w starszym wieku mogą zależeć od wielkości niedotlenienia tkanek.

U wielu pacjentów w starszym wieku nie udaje się ustalić przyczyny niedokrwistości, co niestety niektórzy nazywają „niedokrwistością starczą”. Istotną rolę w patogenezie niedokrwistości o niewyjaśnionej etiologii w populacji geriatrycznej prawdopodobnie ma obniżone stężenie EPO w surowicy [9]. Erytropoetyna jest glikoproteiną o masie cząsteczkowej 30 400. Należy do hematopoetycznych czynników wzrostu i jest hormonem regulującym wytwarzanie krwinek czerwonych zależnie od zapotrzebowania organizmu na tlen. U osób dorosłych około 90% EPO jest wytwarzane w nerkach przez fibroblasty tkanki śródmiąższowej okołocewkowej, a około 10% w wątrobie. Minimalne ilości erytropoetyny wytwarzają również makrofagi [13]. W niedokrwistości z niedoboru żelaza w odpowiedzi na niedotlenienia tkanek stężenie EPO w surowicy wzrasta. Powyższej zależności nie zaobserwowano w niedokrwistości o niewyjaśnionej etiologii u osób starszych [12]. W tym przypadku rekombinowana ludzka EPO może stać się skutecznym środkiem terapeutycznym.

Podsumowanie

Występujące wraz z wiekiem inwolucyjne zmiany anatomiczne i czynnościowe w nerkach mogą istotnie wpływać na zmiany aktywności niektórych układów hormonalnych. W efekcie dochodzi do obniżenia stężenia niektórych hormonów lub też ich nadmiaru. Może mieć to znaczący wpływ na zaburzenie homeostazy ustrojowej, a w konsekwencji rozwój wielu procesów patologicznych w tym okresie życia.

Streszczenie

W przebiegu procesu starzenia dochodzi do zmian aktywności wielu układów hormonalnych oraz osłabienia mechanizmów zapewniających homeostazę ustrojową. Jednym z takich układów jest skoordynowana kaskada hormonalna renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS), która kontroluje czynność nerek, nadnerczy oraz układu sercowo-naczyniowego, regulując równowagę wodno-elektrolitową oraz ciśnienie tętnicze. Układ renina-angiotensyna-aldosteron funkcjonuje zarówno jako krążący układ endokryny, jak i tkankowy układ parakryny lub autokryny. Wstępne wyniki badań wskazują na zależne od wieku znaczące różnice aktywności poszczególnych składowych RAAS. Nerka jest też miejscem hydroksylacji 25α -hydroksycholekalcyferolu [$25(\text{OH})\text{D}_3$], a wynikające ze zmian inwolucyjnych upośledzenie czynności cewek nerkowych jest przyczyną zaburzeń regulacji gospodarki wapniowo-fosforanowej. Istotne konsekwencje kliniczne ma także zmniejszone stężenie erytropoetyny (EPO), które może być jedną z przyczyn niedokrwistości występującej w populacji osób w podeszłym wieku. Zmiany endokryne zachodzące w wyniku procesu starzenia w nerce wciąż wymagają dalszych badań i analizy klinicznej.

słowa kluczowe: starzenie się, układ renina-angiotensyna, erytropoetyna, osteoporoza

PIŚMIENNICTWO

1. Abrams W., Beers M., Fletcher A., Chir B., Berkow R.: *MSD podręcznik geriatrii*. Urban & Partner, Wrocław 1999: 837–841.
2. Hall J.E., Coleman T.G., Guyton A.C.: *The renin-angiotensin system: normal physiology and changes in older hypertensives*. J. Am. Geriatr. Soc. 1989; 37: 801–813
3. Epstein M., Hollenberg N.K. *Age as a determinant of renal sodium conservation in normal man*. J. Lab. Clin. Med. 1976; 87: 41–417.
4. Weidmann P., De Myttenaere-Bursztein S., Maxwell M.H., de Lima J.: *Effect of aging on plasma renin and aldosterone in normal man*. Kidney Int. 1975; 8: 325–333.
5. Wiczorkowska-Tobis K.: *Ocena czynności nerek u osób w wieku podeszłym*. Nowiny Lekarskie 2002; 71: 184–188.
6. Luckey A.: *Fluid and Electrolytes in the Aged*. Arch. Surg. 2003; 138: 1055–1068.
7. Januszewicz A., Januszewicz W., Rużyłło W.: *Inhibitory konwersji angiotensyny w leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego*. Medycyna Praktyczna, Kraków 2005.
8. Schmieder R.E.: *Mechanisms for the clinical benefits of angiotensin II receptor blockers*. Am. J. Hypertens. 2005; 18: 720–730.
9. Kario K., Matsuo T., Kodama K., Nakao K., Asada R.: *Reduced erythropoietin secretion in senile anaemia*. Am. J. Hematol. 1992; 41: 252–257.
10. Nilsson-Ehle H., Jugenburg R., Landhal S., Svanborg A.: *Blood hemoglobin declines in the elderly: Implications for reference intervals from age 70 to 88*. Eur. J. Haematol. 2000; 65: 297–305.
11. Joosten E., Pelemans W., Hiele M., Noyen J., Verhaeghe R., Bogaerts M.A.: *Prevalence and causes of anaemia in a geriatric hospitalized population*. Gerontology 1992; 38: 111–117.
12. Salive M.E., Cornoni-Huntley J., Guralnik J.M. i wsp.: *Anemia and hemoglobin levels in older persons: relationship with age, gender, and health status*. J. Am. Geriatr. Soc. 1992; 40: 489–496.
13. Luciak M.: *Przewlekła niewydolność nerek*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2002.