

# Alterazioni ormonali dell'insufficienza renale cronica

M.L. Bianchi, L. Ballerini, D. Cresseri, G. Buccianti

Servizio di Nefrologia e Dialisi IRCCS, Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

**I**l paziente affetto da insufficienza renale cronica è colpito da numerose forme cliniche la cui eziologia è per lo più multifattoriale. Grande importanza nella loro patogenesi rivestono le alterazioni ormonali determinate dal milieu uremico stesso. Nello studio e nella cura dell'anemia, ad esempio, non si può prescindere dal deficit di eritropoietina che caratteristicamente colpisce il paziente uremico: nella genesi dell'osteodistrofia uremica è il paratormone che, con la sua abnorme sintesi, arreca gravi danni all'osso; nell'affrontare un grave stato ipertensivo la renina va spesso ricercata come imputata e per affrontare i problemi sessuali che il paziente spesso accusa si impone lo studio dell'assetto ormonale che regola questi aspetti.

Non è pertanto accademica l'attenzione che viene qui posta alle alterazioni ormonali dell'uremia.

## Eziopatogenesi delle alterazioni ormonali

Le alterazioni ormonali presenti nell'uremia sono determinate da complessi fenomeni fisiopatologici. Possiamo determinare fenomeni legati sia alla funzione e alle caratteristiche fisiologiche del rene (meccanismi diretti) sia agli alterati e-

quilibri che la patologia di base determina (meccanismi indiretti) (Tab. I).

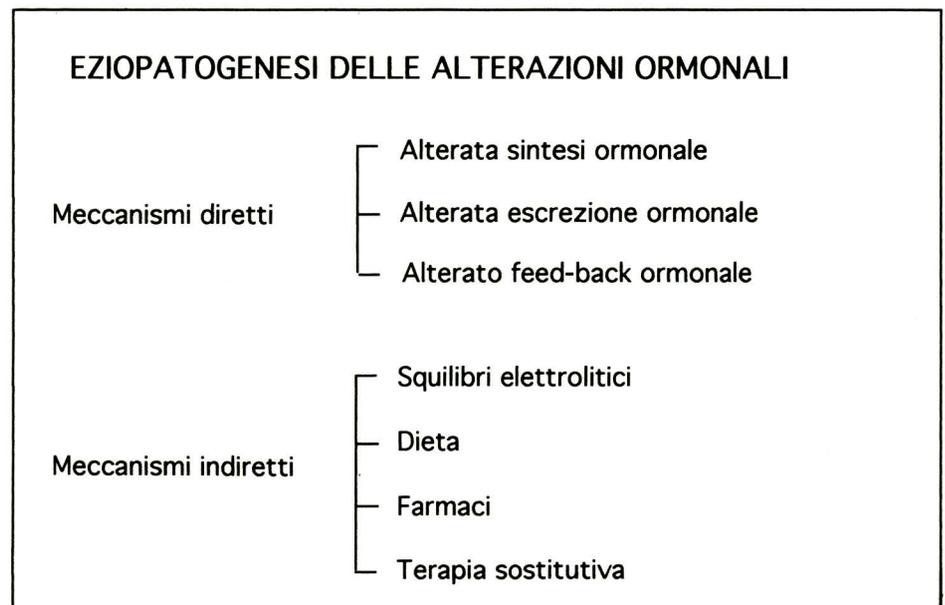
### Meccanismi diretti

– Il rene è un organo dotato non solamente di funzioni depurative ma anche di capacità endocrine, pertanto una riduzione del parenchima funzionante, come si verifica in corso di insufficienza renale cronica, necessariamente deter-

mina una alterazione della sintesi degli ormoni prodotti *in situ*. I principali ormoni prodotti dal rene sono: eritropoietina (EPO), 1,25 diidrossicolecalciferolo, renina, prostaglandine.

– Il rene possiede anche una funzione di escrezione di alcuni ormoni (cortisolo, aldosterone, catecolamine, ormoni tiroidei e sessuali) ed è in grado di metabolizzare altri (paratormone, calcitonina).

TAB. I



insulina). Entrambe queste funzioni possono essere alterate nell'insufficienza renale cronica.

– Il rene è l'organo bersaglio di alcuni ormoni capaci di agire sui meccanismi di escrezione ed endocrini del rene stesso (paratormone, calcitonina, aldosterone, vasopressina, angiotensina): le alterazioni del parenchima renale provocano una modificazione dei meccanismi di regolazione a feed-back dell'organo stesso.

#### *Meccanismi indiretti*

– L'uremia di per sé provoca alterazioni degli equilibri idroelettrolitici con conseguente influsso sui meccanismi di controllo della secrezione di molti ormoni: ad esempio, un aumento dei livelli plasmatici di potassio stimola la secrezione di aldosterone ed inibisce quella di renina oppure l'iperfosforemia è uno dei fattori che scatena l'iperproduzione di paratormone.

– La dieta, i farmaci e le terapie extracorporee possono ulteriormente influenzare la capacità endocrina del rene.

## **Ormoni prodotti dal rene (Tab. II)**

### **Eritropoietina**

Un caratteristico quadro clinico da cui l'uremico è affetto è determinato dall'anemia: pallore, astenia, ridotta tolleranza allo sforzo, tachicardia e, talora, insonnia ne sono i sintomi più eclatanti. Numerose sono le cause che concorrono a questo quadro (carenza marziale e di folati, inibizione midollare da parte del paratormone e di altre tossine uremiche, infezioni croniche, perdite ematiche occulte) ma la carenza di eritropoietina è la principale causa in gioco.

L'eritropoietina è un ormone polipeptidico prodotto nella vita adulta principalmente a livello renale, probabilmente in sede tubulare (1). Questo ormone stimola nel midollo tutti i processi di maturazione della serie eritroide a partire dalle cellule progenitrici pluripotenti: una sua riduzione determina la comparsa di

**TAB. II**

ORMONI PRODOTTI DAL RENE	
ORMONE	ALTERAZIONE
• Eritropoietina	↓
• 1,25 idrossicolecalciferolo	↓
• Renina	↓ ; = ; ↑

anemia. Pressoché tutti i pazienti in insufficienza renale sono affetti da anemia in grado più o meno marcato. Ad esempio i pazienti sottoposti a nefrectomia bilaterale sono i maggiormente colpiti da questa complicanza (2), invece fanno eccezione i pazienti affetti da malattia policistica renale nei quali il costante stimolo ipossico determinato dalla compressione delle cisti renali sulle arteriole induce comunque più elevati livelli di eritropoietinemia (3).

Occorre inoltre ricordare che livelli di eritropoietinemia ancora nei limiti della norma possono essere comunque inadeguati ai livelli di anemia raggiunti dai pazienti (4).

La disponibilità di eritropoietina di sintesi ha permesso di trattare adeguatamente questa frequente complicanza dell'uremia. La somministrazione di questo farmaco per via endovenosa e più recentemente sottocutanea, accompagnata da un adeguato apporto marziale e di folati, ottiene il raggiungimento del target ritenuto adeguato di un ematocrito al 30%.

### **1,25-diidrossicolecalciferolo**

Il 25-idrossicolecalciferolo viene convertito nel rene a livello del tubulo prossimale (5) in 1,25-diidrossicolecalciferolo (forma attiva dell'ormone). La concentrazione ematica di questo ormone si riduce progressivamente in funzione del grado di insufficienza renale, fino all'es-

sere indosabile nel caso di uremia terminale (6). La riduzione di questo ormone favorisce la comparsa di iperparatiroidismo secondario con diversi meccanismi:

- ipocalcemia per ridotto assorbimento intestinale di calcio;
- mancata inibizione diretta dei recettori paratiroidi;
- alterazione del set point del calcio (il livello di calcemia a cui è inibita la secrezione del 50% di paratormone)
- aumentata resistenza periferica all'azione del paratormone (7).

La possibilità di disporre di farmaci a base di 1,25-diidrossicolecalciferolo ha sicuramente migliorato il drammatico quadro dell'osteodistrofia uremica.

### **Renina**

La renina, ormone che interviene nella regolazione della pressione arteriosa, è prodotta a livello dell'apparato juxtaglomerulare.

I livelli di renina plasmatica possono essere normali, elevati o ridotti in funzione dell'equilibrio idro-elettrolitico delle varie patologie che portano all'insufficienza renale cronica (8). Nella maggior parte dei pazienti la secrezione di renina risponde normalmente ai diversi stimoli fisiologici che la regolano

(riduzione della sodiemia, stazione eretta), tuttavia in alcuni pazienti si verifica una perdita di tale risposta (9), la cui causa non è ancora nota.

## Ormoni prodotti in altri siti e metabolizzati dal rene (Tab. III)

### Prolattina

Accade che il paziente emodializzato sia colpito da impotenza coeundi; numerose possono essere le cause sottostanti questa patologia e fra queste sono certamente da segnalarsi motivazioni psicologiche. Non di rado tuttavia è responsabile di ciò una alterazione ormonale: l'iperprolattinemia (10).

A questa condizione sono imputabili anche l'ipogonadismo e la ginecomastia del dializzato.

Gli aumentati livelli di prolattinemia di-

pendono non solo da una ridotta degradazione dell'ormone, di norma principalmente operata dal rene (11), ma anche da una aumentata secrezione (12) legata probabilmente ad un primitivo disordine uremico ipofisario.

L'emodialisi non influenza l'iperprolattinemia dell'uremico, mentre il trapianto renale è in grado di correggere tale alterazione (13). È importante riconoscere l'iperprolattinemia nel paziente dializzato in quanto ne è possibile una pronta correzione farmacologica mediante somministrazione di bromocriptina, con sollievo dalla sintomatologia clinica correlata.

### ACTH e cortisolo

Nei pazienti uremici, i livelli plasmatici di ACTH sono generalmente normali o lievemente aumentati (14).

I livelli plasmatici di cortisolo tendono, invece, ad essere elevati, e l'emivita del cortisolo è maggiore rispetto a quella dei soggetti sani (15). La seduta emodialitica influisce sulla cortisolemia, inducen-

do una sua riduzione all'inizio del trattamento, seguita poi da un incremento. L'iniziale diminuzione, probabilmente determinata dal passaggio dell'ormone libero dal sangue al dialisato, scatena la secrezione di ACTH che, a sua volta, induce l'incremento della cortisolemia al termine della seduta dialitica (16).

### Ormoni tiroidei

Il rene è un importante sito di eliminazione e biodegradazione degli ormoni tiroidei, quindi è frequente una sua alterazione nei pazienti insufficienti renali cronici. Sia nei pazienti uremici sia in quelli in emodialisi è stata osservata una alterazione anche della sintesi di questi ormoni da parte della tiroide. L'entità di tali compromissioni è direttamente dipendente dal grado di insufficienza renale e dal tipo e durata del trattamento dialitico (17). Generalmente i livelli di tiroxina (T4) plasmatica sono bassi, mentre i livelli della forma libera (FT4) sono normali. I livelli di triiodotironina (T3) sono lievemente ridotti, mentre la forma libera (FT3) è normale (18).

Nonostante queste alterazioni dei livelli plasmatici degli ormoni tiroidei, la concentrazione di TSH è generalmente normale (19). Queste alterazioni sono per lo più di tipo biochimico senza segni clinici evidenti: la presenza di un franco ipotiroidismo è piuttosto rara.

### Ormoni sessuali

L'insufficienza renale cronica è caratterizzata negli uomini da una riduzione significativa dei livelli basali di testosterone plasmatico (20).

Nelle donne uremiche in età riproduttiva non si osservano generalmente le modificazioni cicliche delle gonadotropine presenti nelle donne sane. I livelli plasmatici di estrogeni e progesterone sono tendenzialmente bassi e non si assiste alla risposta normale secretiva di estrogeni allo stimolo gonadotropinico, ciò suggerisce una resistenza ovarica (21). Nonostante l'evidenza di alterazioni degli ormoni sessuali, il quadro di ipogonadismo uremico sembra determinato da molti altri fattori quali l'iperparatiroidismo, l'iperprolattinemia, il deficit di oligoelementi (ad esempio lo zinco), le tossine uremiche, la nutrizione e la neuropatia.

TAB. III

ORMONI PRODOTTI IN ALTRI SITI			
ORMONE	ALTERAZIONE	ORMONE	ALTERAZIONE
• Prolattina	↑	• Testosterone	↓
• ACTH	↑	• Estrogeni	↓
• Cortisolo	↑	• Progesterone	↓
• Ormoni tiroidei:		• PTH	↑
- T4	↓	• Aldosterone	↑ ; ↓
- T3	↓	• Insulina	↑
- FT3	=	• Glucagone	↑
- FT4	=	• Gastrina	↑
• TSH	=		

### Paratormone

I dolori ossei che affliggono l'uremico, con facilità alle fratture patologiche, hanno di frequente un caratteristico riscontro radiologico: riassorbimenti sottoperiosteali ed intracorticali fino alla presenza di cisti brune. È il drammatico quadro dell'iperparatiroidismo secondario.

L'incremento dei livelli plasmatici di paratormone si correla inversamente alla riduzione della filtrazione glomerulare. I meccanismi patogenetici che portano ad un iperparatiroidismo sono estremamente complessi: tra i principali ricordiamo la ridotta sintesi di 1,25-diidrossicolecalciferolo, l'elevato set point del calcio, la resistenza scheletrica all'azione calcemizzante del paratormone, la ritenzione di fosfati e la diminuita degradazione del paratormone da parte del rene malato (22). L'eccessiva secrezione di paratormone sembra essere implicata non solo nelle alterazioni ossee dell'uremico, ma anche in molte altre alterazioni quali, l'anemia, la cardiomiopatia, la miopatia scheletrica, l'intolleranza ai carboidrati, l'ipogonadismo e la diminuita risposta immunologica (23).

Unica possibilità di terapia medica dell'iperparatiroidismo secondario è la somministrazione di calcitriolo con frequenti buoni risultati clinici; in caso di iperparatiroidismo refrattario alla terapia medica, e quindi di seconda scelta, resta solo la possibilità di intervento chirurgico mediante paratiroidectomia.

### Aldosterone

I livelli plasmatici di aldosterone sembrano dipendere non solo dal grado di idratazione del paziente, ma anche da livelli plasmatici di idrogeno, sodio, potassio, magnesio. Inoltre la composizione elettrolitica del bagno di dialisi può influenzare tali livelli. Nell'insufficienza renale cronica la secrezione di aldosterone si correla con l'attività del sistema renina-angiotensina e col bilancio idroelettrolitico. Questo legame viene perso con la dialisi, in quanto la dialisi abolisce il ritmo circadiano di secrezione dell'aldosterone e dissocia la secrezione dell'aldosterone dal sistema renina-angiotensina (24).

### Insulina

Nei pazienti uremici è stato documentato uno stato di iperinsulinismo, ciò nonostante può essere presente intolleranza ai glucidi (25). L'iperinsulinismo è probabilmente coinvolto nella eziologia dell'ipertrigliceridemia dei pazienti uremici. La patogenesi della ridotta tolleranza ai carboidrati non è del tutto chiara: può essere in gioco la ridotta sensibilità cellulare all'insulina, la carenza intracellulare di potassio, l'acidosi metabolica, un aumento dei livelli degli ormoni antagonizzanti l'effetto dell'insulina (somatotropo, glucagone) oppure l'iperparatiroidismo secondario. Inoltre, può essere implicata una soppressa clearance renale dell'insulina (26). Dopo l'inizio dell'emodialisi solitamente l'intolleranza ai glucidi migliora come risultato di una aumentata sensibilità tissutale all'insulina (27).

### Glucagone

I livelli plasmatici di glucagone sono solitamente aumentati nell'uremia e ciò a causa sia di una ridotta degradazione renale sia, in minor grado, di una aumentata secrezione (28). Non è ben noto il ruolo patogenetico di questa iperglucagonemia; è dibattuto il suo ruolo nella genesi dell'intolleranza ai glucidi.

### Gastrina

Gli ormoni gastrointestinali, e in particolare la gastrina, sono metabolizzati a livello renale (29): nell'insufficienza renale cronica sono descritti alti livelli circolanti di gastrina a digiuno, correlati ai livelli di creatinemia.

Il frequente riscontro di sintomi gastrici e di evidenze endoscopiche di gastriti e di duodeniti ha fatto ipotizzare un nesso con l'ipergastrinemia. Tuttavia, non è stata individuata alcuna correlazione con la secrezione gastrica acida e il riscontro istologico di gastrite e duodenite e i livelli plasmatici di gastrina.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 Maxwell AP, Lappin TRJ, Johnson CF, Bridges JM, McGeown M. Erythropoietin production in kidney tubular cells. *Br J Ematol* 1990; 74: 535-9.
- 2 Caro J, Brown S, Miller O, Murray TG, Erslev AJ. Erythropoietin levels in uremic nephric and anephric patients. *J Lab Clin Med* 1979; 93: 449.
- 3 Chandra M, Miller ME, Garcia JF, Mossey RT, McVicar M. Serum immunoreactive erythropoietin levels in patients with polycystic kidney disease as compared with other hemodialysis patients. *Nephron* 1985; 39: 26.
- 4 McGonigle RJS, Wallin JD, Shaddusk RK, Fisher JW. Erythropoietin deficiency and inhibition of erythropoiesis in renal insufficiency. *Kidney Int* 1984; 25: 37.
- 5 Brunette MG, Chan M, Ferriere C, Roberts KD. Site of 1.25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> synthesis in the kidney. *Nature* 1978; 276-87.
- 6 Shany S, Rappoport J, Zuili I, Yankowitz N, Chaimovitz C. Enhancement of 24,25-dihydroxyvitamin D levels in patients treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron* 1986; 42:141.
- 7 Coburn JW, Massry SG. Uses and actions of 1.25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in uremics. *Contr Nephrol* 1980; 18: 1.
- 8 Battle DC, von Riette A, Lang G. Delayed hypotensive response to dialysis in hypertensive patients with end stage renal disease. *Am J Nephrol* 1986; 6: 14.
- 9 Naik RB, Mathias CJ, Reid JL, Warren DJ. Effect of hemodialysis on the control of the cir-

- ulation in patients with chronic renal failure. *Am J Nephrol* 1985; 5: 96.
- 10 Grzeszczak W, Kokot F, Dulawa J. Influence of naloxone on prolactin secretion in patients with acute and chronic renal failure. *Clin Nephrol* 1984; 21: 47.
  - 11 Bauer AGC, Wilson JHP, Lamberts SWJ. The kidney is the main site of prolactin elimination in patients with liver disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 51: 70.
  - 12 Czekelskj S. Hormonal abnormalities in chronic uremia current nephrological problem. *Pol Arch Med Wewn* 1979; 61: 349.
  - 13 Preces R, Horkajada C, Lopez-Novoa JM, Frutos MA, Casado S, Hernando L. Hyperprolactinemia in chronic renal failure. Impaired responsiveness to stimulation and suppression. Normalization after transplantation. *Nephron* 1981; 28: 11.
  - 14 Kokot F. Endocrine changes in chronic renal insufficiency. *Z Gesamte Inn Med* 1979; 34: 743.
  - 15 McDonald WJ, Golper TA, Mass RD, et al. Adrenocorticotropin-cortisol axis abnormalities in hemodialysis patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 48: 92.
  - 16 Kolbe K. Investigation of cortisol production in patients with terminal renal failure undergoing hemodialysis treatment. Dissertation, Aachen 1979.
  - 17 Giordano C, De Santo NG, Carella C. Thyroid status and nephron loss - a study in patient with chronic renal failure, end stage renal disease and/or hemodialysis. *Int J Artif Organs* 1984; 7: 119.
  - 18 Kapstein EM, Feinstein EJ, Nicoloff JT, Massry SG. Serum reverse T3 and T4 kinetics in patients with chronic renal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 181.
  - 19 Sennesal JJ, Verbeelen DL, Jonckeer MH. Thyroid dysfunction in patients on regular hemodialysis: evaluation of the stable intrathyroidal iodine pool, incidence of goiter and free thyroid hormone concentration. *Nephron* 1985; 41: 141.
  - 20 Czekalsky S, Malczewska B. Serum concentration of pituitary, thyroid and gonadal hormone in non dialyzed and dialyzed males with chronic renal failure. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 1978; 15: 559.
  - 21 Lim VS, Henriguez C, Sievertsen G, Frohman LA. Ovarian function in chronic renal failure: evidence suggesting hypothalamic anovulation. *Ann Intern Med* 1980; 93: 21.
  - 22 Freitag J, Marlin KJ, Hruska KA. Impaired parathyroid hormone metabolism in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med* 1978; 298: 29.
  - 23 Massry SG. Current status of the role of parathyroid hormone in uremic toxicity. *Contrib Nephrol* 1985; 49: 1.
  - 24 Weidmann P, Maxwell MH, Delima J. Control of aldosterone responsiveness in terminal renal failure. *Kidney Int* 1975; 7: 351.
  - 25 DeFrozo RA, Andres R, Edgar P, Walker WJ. Carbohydrate metabolism in uremia. A review. *Medicine* 1973; 52: 469.
  - 26 Brech WJ. Uremic glucose intolerance-diabetes mellitus. In: Franz HE ed. *Blood Purification Treatment-technical and clinical aspects* Stuttgart: Hrsg Thiene, 1981; 167.
  - 27 Devidson MB, Fister MB. Effect of protein intake and dialysis on the abnormal growth hormone, glucose and insulin homeostasis in uremia. *Metabolism* 1976; 25: 455.
  - 28 Sherwin RS, Bastl C, Finkelstein FO. Influence of uremia and hemodialysis on the turn over and metabolic effect of glucagon. *J Clin Invest* 1976; 57: 722.
  - 29 El Ghonaimy E, Barsoum R, Soliman M. Serum gastrin in chronic renal failure: morphological and physiological correlations. *Nephron* 1985; 39: 86.