

Paratormone: Clinica Tradizionale e nuovi Sviluppi in Campo Cardiovascolare

Maurizio Bevilacqua

*SSD di Endocrinologia e Diabetologia,
ASST-Fatebenefratelli Sacco, Milano*

Parole chiave

Iperparatiroidismo
Diagnosi differenziale
Klotho

Scopo di quest'articolo è valutare criticamente le più recenti acquisizioni nel controllo della secrezione di paratormone (PTH) e di aggiornare il lettore sulle acquisizioni recentissime di letteratura che legano la secrezione del PTH al sistema Klotho.

Il PTH è un ormone di 84 aminoacidi secreto dalle 4 ghiandole paratiroidi (è rarissima una sua secrezione paraneoplastica extra-paratiroidica). Il PTH partecipa fundamentalmente al mantenimento di normali livelli di calcio circolante. Infatti la variabile dipendente del sistema di omeostasi del calcio è la calcemia espressa come calcio-ione.

A tal scopo, in presenza di inadeguati apporti alimentari di calcio, presenti in tutte le popolazioni finora osservate, anche a livello paleolitico, il sistema si è sviluppato nel corso dell'evoluzione, in modo da mantenere livelli normali e stabili di calcio-ione nel sangue e nei liquidi interstiziali attraverso continui aggiustamenti dell'assorbimento intestinale, del riassorbimento renale e della mobilizzazione del calcio contenuto nell'osso:

- a **livello intestinale** il PTH favorisce il riassorbimento del calcio attraverso specifici recettori. Sempre a livello intestinale è attivo il sistema della vitamina D con entrambi i metaboliti (colecalfiferolo e 1,25 idrossicolecalfiferolo) che intervengono, seppur in maniera quantitativamente modesta, sull'assorbimento intestinale di calcio e fosforo. Come è noto l'idrossilazione del colecalfiferolo in 1,25 idrossicolecalfiferolo è parzialmente dipendente dall'azione del PTH, anche se del tutto recentemente si è dimostrata un'azione di idrossilazione del colecalfiferolo a livello delle stazioni linfonodali a opera di citochine nel sistema immunitario;
- a **livello renale** il PTH ha un potente effetto fosfaturico e favorisce il riassorbimento tubulare di calcio, per cui la valutazione della quantità urinaria di calcio escreta nelle 24 ore (in condizioni di equilibrio idrosalino, cioè in condizioni di non utilizzazione di diuretici dell'ansa o di infusioni di salina) è un parametro fondamentale per il riconoscimento di un'alterazione del metabolismo calcico;
- a **livello osseo** il PTH riconosce recettori sugli osteoblasti (ma non sugli osteoclasti). L'attivazione continua degli osteoblasti in presenza di livelli continuativamente elevati di PTH, quale si osservano nelle condizioni di iperparatiroidismo sia primario che secondario, provoca un aumento secondario dell'attivazione degli osteoclasti al fine di mobilizzare il calcio osseo per mantenere valori normali (iperparatiroidismo secondario) o elevati (iperparatiroidismo primario) di calcio-ione. La situazione è differente e il PTH dimostra un'azione anabolica in presenza di somministrazioni terapeutiche discontinue di PTH 1-34 (cioè in condizioni di impiego giornaliero di iniezioni di PTH 1-34, teriparatide, a scopo anabolizzante osseo).

Indirizzo per la corrispondenza

MAURIZIO BEVILACQUA
maurizio.bevilacqua@hsacco.it

La regolazione della secrezione di PTH: ruolo del calcio

Poiché i livelli di calcio-ione sono la variabile dipendente del sistema di regolazione del metabolismo calcio-fosforo, la valutazione dei valori di calcio-ione va sempre fatta, a fronte di una misurazione dei livelli di PTH (quindi si raccomanda che nella valutazione periodica del metabolismo calcio-fosforo da impiegarsi in situazioni pre/post menopausali, nell'anziano maschio e in presenza di sospetto di malnutrizione/sarcopenia sia misurata sempre anche il PTH).

Avremo questi possibili scenari:

- calcio-ionizzato nel range basso della normalità: (1,15-1,20 mmol/mol) con livelli relativamente elevati di PTH (tipicamente da 80 a 120/130 pg/ml). Tipicamente siamo di fronte a un **iperparatiroidismo secondario** in genere dovuto a inadeguato apporto alimentare e/o malassorbimento intestinale di calcio (ad es. celiachia, malattia di Crohn). In questo caso la calciuria sarà diminuita rispetto ai valori normali che, ricordo, sono attorno ai 3-4 mg/kg di peso al giorno. Valori di calciuria bassi (10-80 mg/die) o addirittura al di sotto dei limiti di valutazione, non sono infrequenti in queste condizioni. La risoluzione del quadro biochimico è difficile in assenza di una guarigione della malattia di base: l'impiego di colecalciferolo (sempre associato a calcio) è solo parzialmente utile nel correggere il malassorbimento. Quando si trovano valori di 10-80 mg/die di calcio urinario, in assenza di chiare manifestazioni di patologie intestinali trattabili, l'anomalia di assorbimento non può essere corretta e il sistema mantiene quindi il suo equilibrio solo per l'attivazione del turn-over osseo. In questi casi il blocco del turn-over osseo per inibizione dell'osteoclastogenesi usando bisfosfonati o denosumab provocherà inevitabilmente problemi di ipocalcemia severa, il cui trattamento è problematico e riservato in ambito specialistico (impiego di calcitriolo e somministrazione di calcio anche per via parenterale). Il paziente sarà di esclusiva competenza specialistica;
- valori relativamente elevati di calcio-ionizzato (tipicamente: 1,40-1,50 mmol/mol) a fronte di valori elevati di PTH (da 80 a 180 pg/ml circa) indicano una situazione di: **iperparatiroidismo primario ipercalcemico lieve/ moderato**. La causa viene attualmente attribuita a una cattiva regolazione del calcio-ione sulla secrezione di PTH: la sede di questa mal regolazione trovasi a livello del cosiddetto *Calcium Sensing Receptor* nelle cellule paratiroidi dell'adenoma responsabile dell'ipersecrezione di PTH. Il paziente va indirizzato allo specialista endocrinologo;
- valori nel range alto del calcio-ione, ma ancora nella normalità (calcio-ionizzato 1,25-1,31 mmol/mol), a fronte di valori moderatamente elevati di PTH (80-110 pg/ml) sono indicativi di un **iperparatiroidismo primario cosiddetto normo/ipercalcemico**, entità nosografica che avrebbe tutte le complicanze dell'iperparatiroidismo ipercalcemico concla-

mato. Poiché le complicanze sono simili a quelle dell'iperparatiroidismo primario lieve/moderato, il paziente andrebbe indirizzato allo specialista endocrinologo per un tentativo di localizzazione dell'adenoma, che in questi casi è spesso molto problematica;

valori moderatamente elevati di calcio-ione (1,31-1,38 mmol/mol) a fronte di valori "normali" di PTH (30-50 pg/ml) suggeriscono la presenza di una **sindrome congenita denominata *Familial Benign Hypercalcemia (FBH)***, che entra in diagnosi differenziale con l'iperparatiroidismo primario moderatamente ipercalcemico e che non necessita di terapia chirurgica;

- valori moderatamente elevati di calcio-ione (1,32-1,40 mmol/mol) con valori di PTH moderatamente soppressi (5-15 pg/ml) suggeriscono la **presenza di un altro fattore che sostiene l'ipercalcemia**, ad esempio:
 - un fattore paraneoplastico (PTH *related protein*: PTH RP, a provenienza da organi legati al corpo ultimo branchiale, cioè da organi di pertinenza anche otorinolaringoiatrica);
 - altre sostanze (interleukina, mieloma multiplo) (Tab. I).

È opportuno ricordare che, in tutte le situazioni di cui sopra, una parte della quota di iperparatiroidismo può essere dovuta a una concomitante carenza di vitamina D; per cui a fronte di livelli relativamente diminuiti di 25 idrossicolecalciferolo nel sangue può essere utile una breve supplementazione di colecalciferolo (50.000 unità al mese per 1-2 mesi), al fine di "svelare" la quota di PTH all'interno delle patologie sopradette, legata a un deficit di vitamina D.

Come abbiamo accennato precedentemente, il calcio-ione ematico viene riconosciuto da un apposito recettore, situato sulle cellule paratiroidi (ma anche in altri organi: ad es. tubulo renale), denominato *Calcium Sensing Receptor* (CaSR). Nell'iperparatiroidismo primario (normo e ipercalcemico) l'alterazione del riconoscimento da parte del CaSR di normali quantità di calcio-ione sarebbe all'origine di una relativa insensibilità delle cellule paratiroidi a normali livelli di calcio-ione, con conseguente attivazione del sistema di mobilitazione del calcio che quindi prevede l'attivazione enzimatica del 25 idrossicolecalciferolo in 1,25 di-idrossicolecalciferolo, la mobilitazione del calcio osseo per aumento del turn-over e un aumento del riassorbimento di calcio renale (è solo a fronte di valori di calcio totale superiori ai 13-14 mg/dl che la capacità di riassorbimento del calcio a livello renale viene saturata, con conseguente aumento della calciuria e predisposizione alla calcolosi urinaria da ossalato di calcio).

La regolazione della secrezione di PTH: fosforo

È noto che il PTH è il più potente agente fosfaturico anche se, recentemente, nel sistema di regolazione del fosfato è emerso il ruolo di un ormone solo fosfaturico prodotto dagli osteociti, denominato *Fibroblast Growth Factor 23* (FGF 23).

Tabella I.

	Calcio	Calciuria	PTH	Note
Iperparatiroidismo primario ipercalcemico lieve/moderato	↑	Normale	↑↑	Da adenoma paratiroidi
Iperparatiroidismo primario cosiddetto normo/ipercalcemico	Normale	Normale	↑	Da adenoma paratiroidi
Iperparatiroidismo secondario	Normale (nel range basso)	↓	↑	Per inadeguato apporto alimentare e/o malassorbimento intestinale di calcio. Attenzione uso bifosfonati o denosumab
Sindrome congenita denominata <i>Familial Benign Hypercalcemia</i> (FBH)	↑	Normale/bassa	Normale	
Presenza di un altro fattore che sostiene la ipercalcemia	↑	Normale	↓ (basso o soppresso)	Sindromi paraneoplastiche, interleukina, mieloma multiplo

La diretta regolazione da parte del fosforo della secrezione del PTH non è mai stata dimostrata: studi *in vitro* hanno evidenziato che solo elevatissimi livelli di fosforo al di fuori di qualsiasi liceità biologica sono in grado di innescare la secrezione di PTH su cellule isolate di paratiroidi.

La relazione tra fosforo e PTH è notevolmente mutata recentemente sulla base di due elementi:

- l'apprezzamento, in tutte le specie finora studiate, che la quantità di fosforo ingerito con la dieta viene rapidamente individuata a livello intestinale. Da qui parte un segnale che indica al rene l'arrivo del fosfato, in modo che il rene possa attrezzarsi prontamente (meno di un'ora) a espellere per via urinaria l'esatta quantità di fosfato ingerito in maniera e ciò indipendentemente dal PTH, in quanto il fenomeno è osservabile anche in animali paratiroidectomizzati. Questo sembra accadere a opera di un ormone o di una sostanza probabilmente presente nella mucosa duodeno-digiunale non ancora identificata. È interessante osservare che tale sostanza può essere trasmessa in cross-over ad altri animali in cui si manifesta la fosfaturia;
- l'identificazione di un sistema di regolazione del PTH da parte di recettori che riconoscono la presenza di fosfato alimentare a livello digiunale nel ratto e nell'uomo dopo gastrectomia.

In base a queste osservazioni, l'escrezione dell'apporto alimentare di fosfato verrebbe regolato tramite il suo riconoscimento a livello digiunale con l'aumento della secrezione di PTH e con l'innescamento del meccanismo intestinale PTH indipendente, per ora ancora ignoto (la scoperta di questa sostanza, probabilmente proteica, sarebbe di enorme utilità terapeutica nello smaltimento del fosfato nei pazienti con insufficienza renale cronica, in cui il PTH e l'FGF23 non sono in grado di smaltire il fosfato in eccesso per problemi di resistenze tubolari).

Rapporti tra fosforo, PTH e Klotho

Klotho¹, il gene che codifica la proteina antiaging Klotho, fu scoperta nel 1997 quando alcuni topi, in cui questo gene era stato silenziato casualmente, svilupparono una MOF (*Multiple Organ Failure*) e un accorciamento della vita simile all'invecchiamento prematuro.

Klotho è espresso nel rene, nel cervello e in altri organi. La proteina è inserita nella membrana cellulare di molte cellule: la parte extracellulare della proteina Klotho viene rilasciata in circolo e costituisce la forma funzionale principale presente nel circolo, nel fluido cerebro-spinale e nelle urine dei mammiferi, per cui può esercitare azioni biologiche su organi distanti.

La scoperta della proteina Klotho ha aperto una straordinaria area di ricerca per le sue diverse implicazioni in vari processi biologici, molti dei quali legati all'aumento o alla diminuzione della longevità dell'uomo. Il deficit della proteina Klotho a livello globale o specificamente a livello renale porta a un invecchiamento prematuro e a un accorciamento della vita. I topi con deficit di proteina Klotho presentano come alterazione prominente un disturbo del metabolismo minerale che include iperfosfatemia, ipercalcemia e ipervitaminosi D. La correzione dei livelli di fosfato e vitamina D ovvia alla maggior parte dei fenotipi di invecchiamento presenti nel topo con deficit di proteina Klotho. Ciò indica che la proteina Klotho rallenta l'invecchiamento nei mammiferi per mantenimento dell'omeostasi fosfo-calcica, sottolineando ulteriormente che la tossicità da fosfato gioca un ruolo causale di invecchiamento prematuro. È interessante no-

¹ Nella mitologia greca e romana le tre figlie di Zeus e Themis, dette anche le tre Parche, determinavano la durata della vita: Klotho tesse il filo della vita, Lechesis ne determina la lunghezza e Atropos lo taglia.

tare che nell'insufficienza renale cronica i pazienti hanno bassi livelli sia nei reni che in circolo di proteina Klotho e hanno caratteristiche cliniche simili a quelle del topo con deficit di proteina Klotho.

Su queste basi molti autori suggeriscono che l'insufficienza renale cronica è caratterizzata da bassi livelli di proteina Klotho e che sia quindi un modello clinico di invecchiamento accelerato. Le funzioni di questa proteina includono:

- la regolazione del metabolismo minerale, in particolare del fosfato (Klotho è un co-fattore renale nell'azione fosfaturica dell'FGF23);
- la regolazione del metabolismo energetico;
- un effetto antiinfiammatorio e antiossidante;
- la modulazione del trasporto ionico.

Recentemente è stato identificato un nuovo asse/relazione tra sistema renina-angiotensina-aldosterone e vitamina D, FGF 23, PTH, proteina Klotho nell'insufficienza renale cronica. Il legame eziopatogenetico risiederebbe nel fatto che il deficit di proteina Klotho diminuisce il volume extracellulare per "down-regulation" del co-trasportatore Na-K-2Cl nell'ansa di Henle, con conseguente aumento delle risposte ormonali di ormone anti-diuretico e aldosterone, entrambe le alterazioni ormonali legate al fenotipo di invecchiamento prematuro mediato dalla disidratazione, invecchiamento osservato nel topo con deficit di proteina Klotho. In questo contesto potrebbe essere inscrivibile anche la recente identificazione di un iperparatiroidismo secondario nei soggetti con scompenso cardiaco congestizio e iperaldosteronismo secondario. In un'ampia casistica di pazienti nord-europei portatori di scompenso cardiaco congestizio i livelli elevati di PTH sono risultati i fattori prognosticamente più negativi di morbilità e mortalità cardiovascolare.

Conclusioni

Il medico di medicina generale (MMG) può richiedere accertamenti per il metabolismo fosforocalcico in presenza di alterazioni della massa minerale ossea (*Bone Mineral Density* – BMD); in presenza di alterazioni della calcemia totale nel corso di esami di routine; in soggetti sani dopo i 65 anni, soprattutto in presenza di malnutrizione calorico proteica o di malattie gastrointestinali croniche.

Gli esami di secondo livello (in genere prescritti dall'endocrinologo) sono: dosaggio della 25 idrossi colecalciferolo, dosaggio del calcio ione (o calcio ionizzato), dosaggio di calciuria, fosfaturia e creatinina urinaria sulle urine di 24 ore. Non è utile il dosaggio della 1,25 diidrossicolecalciferolo.

In assenza di cause evidenti di dismetabolismo calcio-fosforo in tutte queste condizioni il riscontro di elevati livelli di PTH potrebbe rivelare una sottostante patologia cardiovascolare ingravescente e parzialmente indipendente da alterazioni del metabolismo fosfo-calcico, ma legate a un processo di invecchiamento dipendente da altri fattori (deficit di proteina Klotho). Quindi la

valutazione del PTH assume significati clinici ulteriori rispetto al metabolismo calcio-fosforo e va inserito in una più complessa valutazione dell'assetto cardiovascolare. In particolare la rilevazione di elevati livelli di PTH in pazienti senza altre evidenze di dismetabolismi calcio fosforo potrebbe rientrare in una più complessa valutazione dello status del volume plasmatico ed extracellulare dei pazienti con insufficienza renale cronica e/o scompenso cardiaco congestizio e portare a una più accurata valutazione diagnostica. In questi casi andrebbe richiesta la collaborazione dell'endocrinologo, possibilmente esperto di alterazioni in problemi cardiovascolari per identificare la possibile causa sottostante di "invecchiamento" cardiovascolare. In pratica sarebbe necessaria un'accurata indagine cardiovascolare (misurazione di Nt-proBNP, ecocardiogramma mirato alla disfunzione diastolica e allo scompenso cardiaco congestizio a portata normale: sono situazioni che stanno recentemente emergendo e che esigono una messa a punto appropriata).

Bibliografia di riferimento

- Alexander RT, Woudenberg-Vrenken TE, Buurman J, et al. *Klotho prevents renal calcium loss*. J Am Soc Nephrol 2009;20:2371-9.
- Berridge MJ. *Vitamin D: a custodian of cell signalling stability in health and disease: calcium signalling: the next generation*. Biochem Soc Trans 2015;43:349-58.
- Bevilacqua M, Invernizzi M, Righini V, et al. *Different vitamin D substrate-product relationship after oral vitamin D supplementation in familial benign hypercalcemia, primary hyperparathyroidism, and healthy controls*. Eur J Endocrinol 2011;164:833-6.
- Bevilacqua M, Dominguez LJ, Righini V, et al. *Dissimilar PTH, gastrin, and calcitonin responses to oral calcium and peptones in hypocalciuric hypercalcemia, primary hyperparathyroidism, and normal subjects: a useful tool for differential diagnosis*. J Bone Min Res 2006;21:406-12.
- Bevilacqua M, Dominguez LJ, Righini V, et al. *Acute parathyroid hormone increase by oral peptones administration after roux-en-Y gastric bypass surgery in obese subjects: role of phosphate in the rapid control of parathyroid hormone release*. Surgery 2012;147:655-61.
- Donate-Correa J, Martin-Nunez E, Mora-Fernandez C, et al. *Klotho in cardiovascular disease: current and future perspectives*. World J Biol Chem 2015;26:351-7.
- Khan A, Grey A, Shoback D. *Medical management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop*. J Clin Endocrinol Metab 2009;94:373-81.
- Kim J-H, Hwang K, Park K-S, et al. *Biological role of anti-aging protein Klotho*. J Lifestyle Med 2015;5:1-6.
- Kuro O. *Phosphate and Klotho*. Kidney Internat 2011;79(Suppl. 12):1-10.
- Lieben L, Carmeliet G. *The delicate balance between vitamin D, calcium and bone homeostasis: lessons learned from intestinal- and osteocyte-specific VDR null mice*. J steroid Biochemistry Mol Biology 2013;136:102-6.
- Shah VN, Chirag CS, Bhadada SK, et al. *Effect of 25 (OH)D replacements in patients with primary hyperparathyroidism (PHPT) and co-existent vitamin D deficiency on serum 25 (OH)D, calcium and PTH*

levels: a meta-analysis and reviews of literature. Clin Endocrinol 2014;80:797-803.

Silverberg SJ, Lewiecki EM, Mosekilde L, Peacock M, Rubin MR. Presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. J Clin Endocrinol Metab 2009 94:351-6.

Tsujikawa H, Kurotaki Y, Fujimori T, et al. *Klotho*, a gene related to a syndrome resembling human premature aging, functions in a negative regulatory circuit of vitamin D endocrine system. Mol Endocrinol 2003;17:2393-403.

Wang T, Sun Z. Current understanding of *Klotho*. Ageing Res Rev 2009;8:43-51.

SEZIONE DI AUTO ALUTAZIONE

Il PTH ha recettori a livello:

- intestinale
- degli osteoclasti
- degli osteoblasti
- del tubulo renale

La relazione tra fosfato e PTH prevede:

- recettori che riconoscono il fosfato nel digiuno
- la secrezione di un nuovo ormone intestinale che regola l'escrezione renale di fosfato
- l'intervento del *calcium sensing receptor*
- la vitamina D

Il deficit della proteina Klotho induce:

- invecchiamento prematuro
- ipofosforemia
- ipervitaminosi D
- insufficienza renale

Il deficit della proteina Klotho:

- diminuisce il volume extracellulare
- induce secondariamente un iperaldosteronismo
- aumenta la glicemia
- aumenta la sodiemia



Verifica subito le risposte on line www.diabete-rivistamedia.it



PACINI
EDITORE
MEDICINA