

ΔΙΕΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΠΑΡΙΚΑΛΣΙΤΟΛΗΣ ΑΠΟ ΤΟ ΣΤΟΜΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟ ΣΤΑΔΙΟΥ 3-5 ΚΑΙ ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗ ΥΠΕΡΠΑΡΑΘΥΡΕΟΙΔΙΣΜΟ

Δ. Χατζηγιαννακός¹, Γ. Μηλάτος¹, Β. Φιλίππου¹, Ι. Καρατζάς², Κ. Παναγιωτόπουλος², Δ. Βλασόπουλος¹

Νεφρολογικό Τμήμα¹ και Βιοχημικό Εργαστήριο², Γ.Ν. “Σισμανόγλειο - Α. Φλέμιγκ”, Αθήνα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ - ΣΚΟΠΟΣ

Ο Δευτεροπαθής Υπερπαραθυρεοειδισμός αποτελεί πρώιμη και μείζονα επιπλοκή της χρόνιας νεφρικής νόσου (ΧΝΝ). Η δραστική μορφή βιταμίνης D είναι αποτελεσματική στην αντιμετώπιση του Δευτεροπαθή Υπερπαραθυρεοειδισμό της ΧΝΝ. Η χορήγησή της συχνά συνοδεύεται από υπερασβεστιαϊα και υπερφωσφαταιμία. Η παρικαλσιτόλη εμφανίζει μικρότερο κίνδυνο των ανωτέρω παρενεργειών αλλά δεν υπάρχει επαρκής εμπειρία με τη μακροχρόνια χορήγηση της σε ασθενείς με ΧΝΝ 3-5.

Σκοπός μας ήταν η μελέτη της μακροχρόνιας αποτελεσματικότητας, ασφάλειας και επίδρασης στη νεφρική λειτουργία μικρών δόσεων παρικαλσιτόλης σε ασθενείς με ΧΝΝ 3-5 και Δευτεροπαθή Υπερπαραθυρεοειδισμό.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

- Στη μελέτη συμπεριλήφθησαν 29 κλινικά σταθεροποιημένοι ασθενείς με Δευτεροπαθή Υπερπαραθυρεοειδισμό που έλαβαν από το στόμα παρικαλσιτόλη και στη συνέχεια παρακολούθηθηκαν για τουλάχιστον 24 μήνες. Τα χαρακτηριστικά των ασθενών αναγράφονται στον πίνακα 1.
- Αποκλείστηκαν ασθενείς που είχαν λάβει γλυκοκορτικοειδή, βιταμίνη D, καλσιτονίνη ή διφωσφονικά τους προηγούμενους 3, πριν την ένταξη στη μελέτη, μήνες όπως και ασθενείς με κακοήγη ή βαρεία καρδιαγγειακά νοσήματα.

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά των ασθενών

Ηλικία (διάμεση, διακύμανση)	73 (18-87) έτη
Φύλο (Ανδρες/Γυναίκες)	18/11
Στάδιο ΧΝΝ (3/4/5)	9/18/2
Διαβητικοί/μη διαβητικοί	14/15
Σε αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου	12
Αιτία ΧΝΝ	
Σπειραματονεφρίτις	4
Νεφροσκλήρυνση	4
Διαβητική νεφροπάθεια	7
Αποφρακτική νεφροπάθεια	1
Πολυκυστικοί νεφροί	2
Άγνωστη	11

- Η δόση της παρικαλσιτόλης εξατομικεύονταν σε κάθε ασθενή με στόχο τα επίπεδα της παραθορμόνης να κυμαίνονται μέσα στα συνιστώμενα από τα K/DOQI όρια (35-70 pg/ml για ΧΝΝ 3, 70-110 pg/ml για ΧΝΝ 4 και 150-300 pg/ml για ΧΝΝ 5).

- Τρεις μήνες πριν και 24 μετά την έναρξη της θεραπείας μετρήθηκαν, μηνιαία, η παραθορμόνη, το ασβέστιο, ο φωσφόρος, η αλκαλική φωσφατάση, οι λευκωματίνες, η χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια, η HDL-χοληστερόλη, η LDL-χοληστερόλη, η αιμοσφαιρίνη, το γινόμενο ασβεστίου x φωσφόρου, το λεύκωμα ούρων 24-ωρου, η κάθαρση κρεατίνης και αξιολογήθηκαν οι μεταβολές τους. Ο μέσος όρος των τιμών προ θεραπείας αναφέρεται ως τιμή έναρξης.

- Τα επίπεδα PTH μετρήθηκαν με ραδιοανοσολογική μέθοδο (φυσιολογικές τιμές: 10-65 pg/ml), οι τιμές ασβεστίου διορθώθηκαν ως προς τα επίπεδα της λευκωματίνης (4 - λευκωματίνη ορού X 0,8).

- Τα αποτελέσματα των μετρήσεων εκφράστηκαν ως μέση τιμή ± σταθερή απόκλιση. Στατιστικά σημαντικές θεωρήθηκαν οι διαφορές τιμών με P<0,05. Για τις συγκρίσεις τιμών χρησιμοποιήθηκαν παραμετρικές δοκιμασίες.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

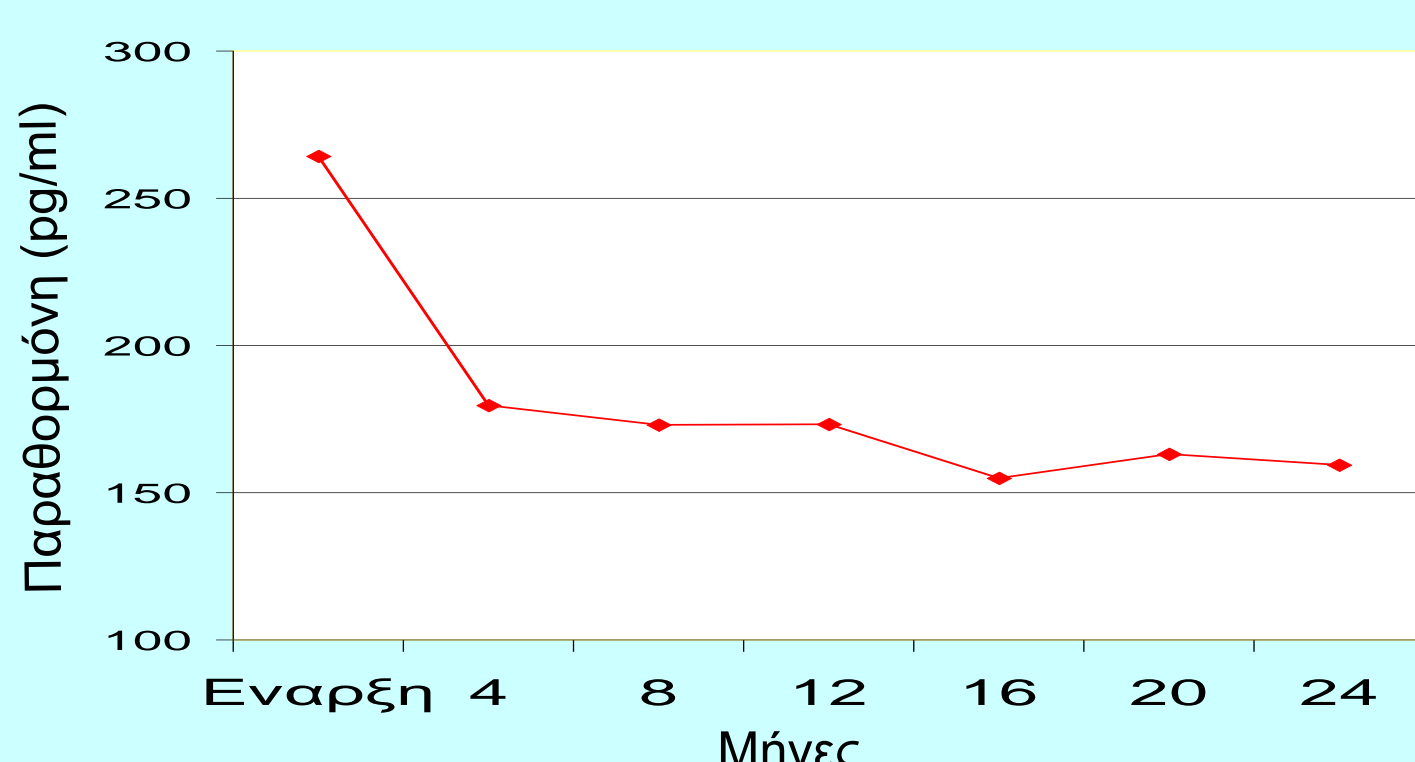
- Η διάμεση εβδομαδιαία δόση παρικαλσιτόλης ήταν 4,8 μg (2-7) και στο τέλος της μελέτης παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της παραθορμόνης, της αλκαλικής φωσφατάσης και της κάθαρσης κρεατίνης με μη σημαντική αλλαγή της λευκωματουρίας (Πίνακας 1).
- Παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση (αρχική έναντι μέσης τιμής 24μήνου) του ασβεστίου, του φωσφόρου, του γινόμενου ασβεστίου x φωσφόρου, της λευκωματίνης, της HDL-χοληστερόλης, και των τριγλυκεριδίων αλλά με τις τιμές να παραμένουν εντός των φυσιολογικών ορίων (Πίνακας 2). Οι εικόνες 1, 2 και 3 παριστούν τις μεταβολές των μέσων τιμών της παραθορμόνης, της αλκαλικής φωσφατάσης, του ασβεστίου και του φωσφόρου στη διάρκεια της μελέτης.
- Τα επίπεδα ασβεστίου ήταν σημαντικά υψηλότερα στους διαβητικούς σε σύγκριση με τους μη διαβητικούς (9.5±0.3 vs 9.2±0.5 mg/dl, P=0.04) και στους σθενείς που δεν ελάμβαναν αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου σε σύγκριση με αυτούς που ελάμβαναν (9.5±0.4 vs 9.2±0.4 mg/dl, P=0.04).
- Ο φωσφόρος και το γινόμενο ασβεστίου x φωσφόρου ήταν υψηλότερα στις γυναίκες συγκριτικά με τους άνδρες (4.6±0.9 vs 3.9±0.8 mg/dl, P=0.004 και 41.8±5.1 vs 35±6.3 mg²/dl², P=0.005, αντίστοιχα).
- Στο τέλος της περιόδου θεραπείας, οι ασθενείς που δεν ελάμβαναν αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου είχαν μικρότερη κάθαρση κρεατίνης από τους ασθενείς που ελάμβαναν (22.7±11.0 vs 27.1±9.2 ml/min/1.73m², P=0.02)

Πίνακας 1. Σύγκριση τιμών της αρχής και του τέλους της μελέτης

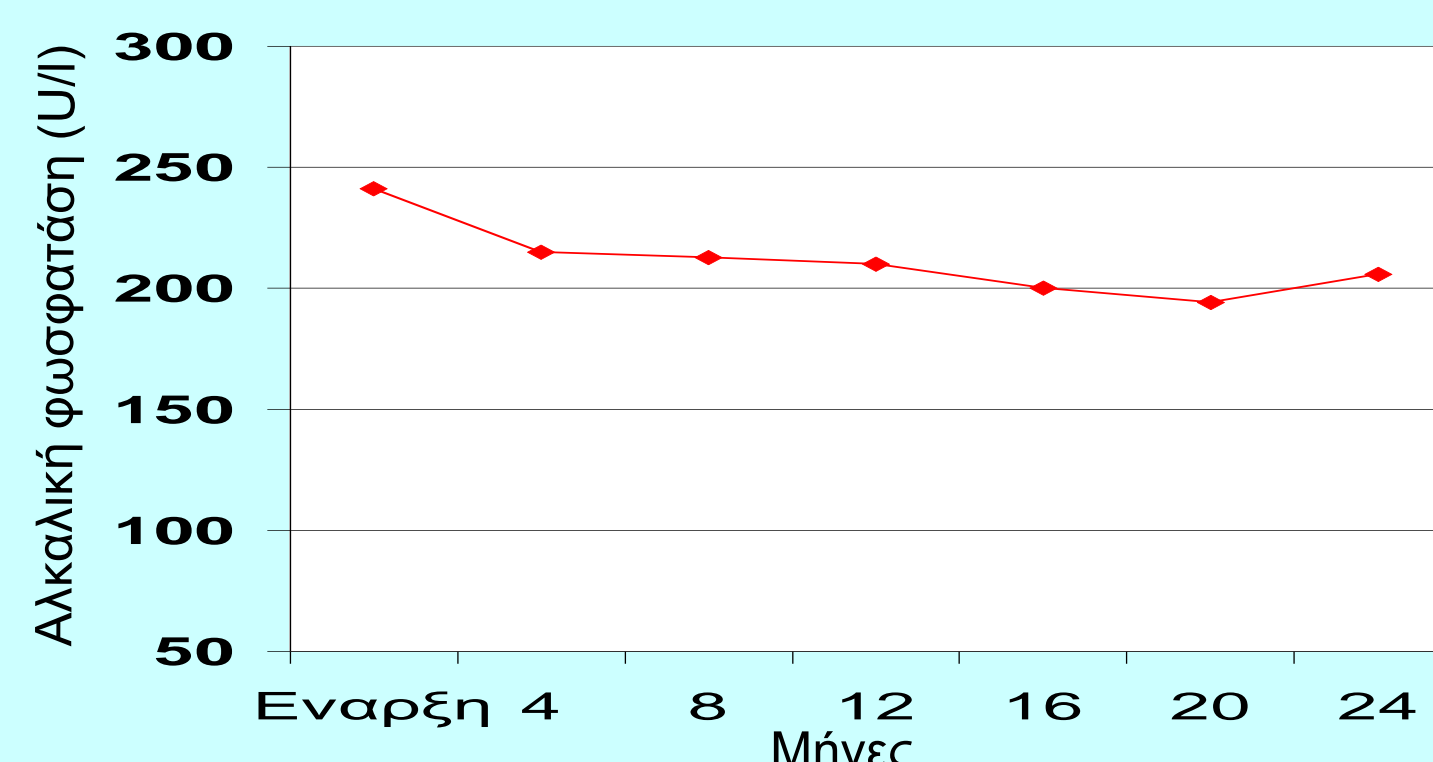
	Έναρξη	Τέλος	P
Παραθορμόνη (pg/ml)	264.2±119.3	159.3±100.4	<0.0001
Αλκαλική φωσφατάση (U/l)	241.2±83.4	205.8±111.9	0.02
Λευκωματουρία (g/24h)	1.2±2.2	1.3±1.99	NS
Κάθαρση κρεατίνης (ml/min)	27.1±8.7	23.9±9.7	0,015

Πίνακας 2. Σύγκριση τιμών έναρξης και μέσων τιμών περιόδου παρακολούθησης

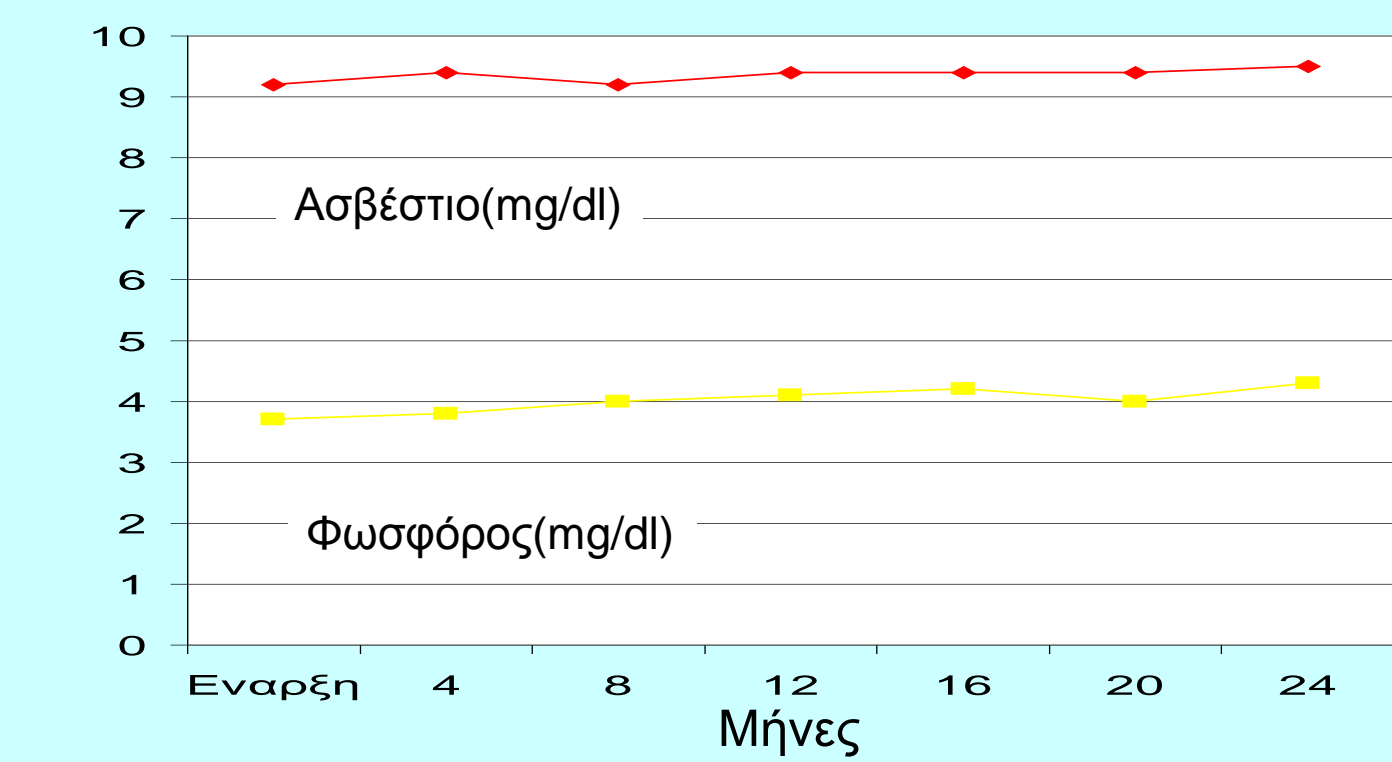
	Έναρξη	Μέση τιμή	P
Ασβέστιο(mg/dl)	9.2±0.5	9.4±0.4	0.002
Φωσφόρος(mg/dl)	3.7±0.5	4.1±0.7	0.02
Ασβέστιο x φωσφόρος(mg ² /dl ²)	34.4±4.9	37.7±6.7	0.005
Λευκωματίνες(g/dl)	3.8±0.4	4.0±0.2	0.01
Αιμοσφαιρίνη(g/dl)	11.9±1.5	11.6±1.6	NS
Χοληστερόλη(mg/dl)	177.9±39.4	167.3±31.3	NS
Τριγλυκερίδια(mg/dl)	146.0±66.5	170.7±81.4	0.002
LDL-χοληστερόλη(mg/dl)	103.3±25.9	99.6±23.9	NS
HDL-χοληστερόλη(mg/dl)	42.0±11.2	45.0±13.0	0.05



Εικόνα 1. Μεταβολές παραθορμόνης στη διάρκεια της μελέτης



Εικόνα 2.. Μεταβολές αλκαλικής φωσφατάσης στη διάρκεια της μελέτης



Εικόνα 3.. Μεταβολές ασβεστίου-φωσφόρου στη διάρκεια της μελέτης

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Η μακροχρόνια, σε μικρές δόσεις από το στόμα, χορήγηση παρικαλσιτόλης είναι ασφαλής στην αντιμετώπιση του Δευτεροπαθή Υπερπαραθυρεοειδισμού ασθενών με ΧΝΝ 3-5.
- Η λευκωματουρία παρέμεινε σταθερή ενώ παρατηρήθηκε βελτίωση σε μερικούς δείκτες θρέψης.
- Η εντός των φυσιολογικών ορίων παρατηρηθείσα αύξηση του ασβεστίου και του φωσφόρου ορού, ιδιαίτερα στους διαβητικούς, επιβάλλει συχνή παρακολούθηση και έγκαιρη διαιτητική ή/και φαρμακευτική παρέμβαση.
- Η νεφρική λειτουργία διατηρήθηκε στους ασθενείς που ελάμβαναν παρικαλσιτόλη και αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου

Βιβλιογραφία

1. Am J Kidney Dis 54: 647 – 652, 2009
2. Clin J Am Soc Nephrol 5: 512 – 518, 2010
3. Am J Kidney Dis 59: 58 – 66, 2012
4. Clin J Am Soc Nephrol 7: 391 – 400, 2012
5. Clin Kidney J 6: 164 – 168, 2013