

Homeostasis mineral y riñón *

F. SANTOS, S. MÁLAGA, I. M. RODRÍGUEZ, C. REY y G. OREJAS

RESUMEN: Se revisan los factores mecánicos y humorales que controlan los procesos que intervienen en el metabolismo óseo. Se dedica especial atención a la parathormona, calcitonina, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, analizando sus mecanismos de secreción, control de producción, metabolismo periférico y acciones sobre el hueso, riñón y otros órganos. PALABRAS CLAVE: METABOLISMO MINERAL. PARATHORMONA. CALCITONINA. VITAMINA D.

MINERAL HOMEOSTASIS AND KIDNEY. (SUMMARY): The mechanical and humoral factors controlling the processes which take part in the bone-metabolism are reviewed. Special attention is given to parathormone, calcitonin, $1,25(\text{OH})_2$ and vitamin D_3 analysing its secretion mechanism, production control, peripheral metabolism and its action on the bone, kidney and other organs. KEY WORDS: MINERAL METABOLISM. PARATHORMONE. CALCITONIN. VITAMIN D.

El esqueleto, eje central del metabolismo mineral y pieza clave en el crecimiento y desarrollo del niño, constituye una *unidad estructural*, con funciones de soporte y movimiento, y *metabólica* como reservorio de iones, calcio, fósforo y magnesio.

COMPONENTES DEL HUESO

Mineral: integrado por cristales de hidroxiapatita y fosfato cálcico amorfo.

Matriz: formada por colágeno y una sustancia de soporte o cemento constituida a su vez por mucopolisacáridos y proteínas no colágenas. El colágeno embebido de sustancia de soporte y listo para ser mineralizado constituye el osteoide.

Elementos celulares: osteoblastos, osteocitos y osteoclastos. Los osteoblastos son responsables de la síntesis de la matriz. Los osteocitos proceden de los osteoblastos y contribuyen a la regulación del flujo mineral y a la conservación de la matriz. Los osteoclastos son responsables de la destrucción ósea.

METABOLISMO ÓSEO (1-3)

Formación de hueso: síntesis de nuevo osteoide y mineralización adecuada del mismo. Una mineralización normal exige: disponibilidad suficiente de calcio y sobre todo de fósforo en el fluido intersticial, configuración adecuada de la matriz ósea formación de «núcleos» sobre los que van

a asentarse los cristales iniciales de hidroxiapatita y crecimiento de estos cristales por depósito continuado de calcio y fósforo.

Dstrucción de hueso: disolución del mineral y digestión de la matriz.

Durante la infancia y adolescencia se produce el crecimiento y modelación del hueso por predominio de la formación sobre la resorción ósea. Una vez alcanzada la edad adulta, el hueso no crece ni cambia de morfología y persisten ambos procesos de formación y resorción en equilibrio activo. Este equilibrio se rompe en ciertas situaciones patológicas como la reparación de fracturas.

Control de los procesos metabólicos que intervienen en el hueso

1. Factores mecánicos
2. Factores humorales:

2.1. Hormonas sistémicas no directamente relacionadas con la homeostasis mineral.

2.2. Factores locales de crecimiento.

2.3. Hormonas reguladoras del metabolismo calcio-fósforo.

2.1. *Hormonas sistémicas:* glucocorticoides, insulina, hormonas tiroideas, hormona de crecimiento, hormonas sexuales. Sus efectos sobre el metabolismo del hueso son clínicamente apreciables en situaciones patológicas de deficiencia o exceso.

2.2. *Factores locales de crecimiento:* polipéptidos que estimulan la replicación celular y ejercen importantes efectos sobre la función de células diferenciadas. En el hueso, se sospecha que juegan un papel clave en el acoplamiento de los procesos de formación y resorción. Pueden actuar como mediadores de las hormonas sistémicas que a su vez influirían en su síntesis o acción. Proviene de células óseas (prostaglandina E_2 , factor β de transformación

del crecimiento, factor de crecimiento derivado del hueso, somatomedina C, factor de crecimiento derivado de las plaquetas), células adyacentes de cartílago (somatomedina) y médula ósea (monoquinas y linfoquinas) o han sido aislados directamente en la matriz ósea (factor de crecimiento de los fibroblastos).

2.3. *Hormonas reguladoras del metabolismo calcio-fósforo:* paratohormona, calcitonina, 1,25 dihidroxi vitamina D, hormonas de las que dependen fundamentalmente los niveles extracelulares de calcio y fósforo.

Paratohormona (PTH) (4-7)

Secreción: sintetizada por las glándulas paratiroides que la vierten a la circulación como molécula íntegra de 84 aminoácidos.

Control de su producción: la hipocalcemia constituye el principal estímulo para su liberación. La hipomagnesemia y la estimulación β adrenérgica son también agentes que favorecen la secreción de PTH.

Metabolismo periférico: la molécula entera sufre captación hepática y fragmentación en fragmentos amino (1-34) y carboxiterminal. Este último es inactivo. El hueso capta selectivamente el fragmento aminoterminal. Tanto la molécula entera de PTH como sus fragmentos son filtrados por el glomérulo y reabsorbidos por la célula tubular donde se degradan. La fracción aminoterminal y la molécula entera también acceden a la célula tubular directamente a través de la sangre, sin embargo el fragmento carboxiterminal sólo puede ser eliminado vía filtración glomerular.

Acción sobre el hueso: mediada por el AMP cíclico (AMPc). Provoca un aumento rápido de la calcemia por transporte de calcio fuera del hueso y a más largo plazo

por estímulo de la resorción ósea a través de una inducción de la formación de osteoclastos.

Acción sobre el riñón: Efecto fosfatúrico por disminución de la reabsorción tubular de fósforo en diferentes segmentos de la nefrona. Mediado por activación de la adenil ciclasa y producción de AMPc. Estímulo de la 1 hidroxilasa renal localizada en túbulo contorneado proximal. También utilizando al AMPc como mensajero. Sobre el manejo renal del calcio ejerce una doble acción ya que disminuye la reabsorción de calcio y sodio en túbulo proximal y facilita la reabsorción de calcio en los segmentos distales de la nefrona. Esta acción distal requiere niveles suficientes de proteína transportadora de calcio vitamina D dependiente. Aunque ambas actuaciones sobre el calcio son contrapuestas la PTH se comporta en condiciones fisiológicas como una hormona anticalciférica.

Otros efectos: disminuye coeficiente de ultrafiltración, induce aminoaciduria y bicarbonaturia, aumenta el máximo tubular para la glucosa, estimula la reabsorción de magnesio en nefrona distal, incrementa la gluconeogénesis y los niveles de ácido fosfatídico y fosfoinosítidos en la membrana luminal.

Calcitonina (5, 8)

Secreción: Sintetizada por células parafoliculares del tiroides.

Control de su producción: su síntesis y liberación está estimulada ante incrementos del calcio iónico circulante, aumentos del magnesio y secreción de algunos polipéptidos intestinales.

Metabolismo periférico: no parece precisar conversión para ejercer su actividad metabólica.

Acción sobre el hueso: se ha demostrado que ejerce una inhibición de la resor-

ción ósea cuando se administra a dosis farmacológicas. En condiciones fisiológicas, podría evitar por este mecanismo hipercalcemias agudas y transitorias tras comidas ricas en calcio.

Acción sobre el riñón: a) Efecto poco importante sobre el manejo renal de calcio y fósforo.

b) Estímulo de 1 alfa hidroxilasa renal localizada en la pars recta de túbulos proximales. Este sistema 1 hidroxilasa es calcitonina - dependiente, PTH - independiente y podría jugar un papel relevante en la producción de metabolitos activos de la vitamina D en algunas situaciones fisiológicas particulares como la vida fetal, la lactancia y el embarazo.

1,25 dihidroxi vitamina D (1,25(OH)2-D) (9-14)

Producción: se sintetiza a nivel mitocondrial en el túbulo proximal renal por acción de la enzima 1 alfa hidroxilasa sobre el 25 hidroxiderivado de la vitamina D (25OH-D). Este metabolito procede a su vez de la acción de una 25 hidroxilasa hepática sobre la vitamina D procedente de la piel o absorbida a través de los linfáticos intestinales. La producción extrarrenal de 1,25 (OH)2-D se ha demostrado en placenta y células deciduales así como en tejidos granulomatosos. Existe duda sobre su síntesis extrarrenal en pacientes anéfricos.

Control de su producción: regulada fundamentalmente por la acción estimulante de la PTH (vía AMPc) y el efecto inhibitorio que ejercen los propios niveles de 1,25 (OH)2-D. La deprivación de fósforo también origina un estímulo directo de la síntesis de 1,25 (OH)2-D. No así la hipocalcemia que actúa a través de la PTH. La calcitonina estimula selectivamente la 1 hidroxilasa localizada en el segmento recto del túbulo proximal, lo que puede tener

especial relevancia en situaciones fisiológicas de alta demanda de calcio. Este efecto de la calcitonina no es mediado por el AMPc y está modulado por la prostaglandina E_2 .

Otros factores de menor importancia en condiciones fisiológicas: hormonas tiroideas, insulina, glucocorticoides, hormona de crecimiento, prolactina, estradiol.

Metabolismo periférico: la 1,25 (OH) $_2$ -D, así como la 25 (OH)-D y la propia vitamina D, circula en la sangre vehiculada por una proteína transportadora accediendo de este modo a las células donde ejerce su efecto. Su acción la lleva a cabo fundamentalmente, pero no exclusivamente, por un mecanismo genómico: fijación de la hormona a un receptor citosólico, traslocación del complejo hormona-receptor al núcleo e inducción de síntesis proteica. Receptores para la 1,25 (OH) $_2$ -D se han encontrado prácticamente en todos los tejidos en los que se ha buscado.

En riñón, intestino y otros tejidos se ha demostrado inactivación de la 1,25 (OH) $_2$ -D por hidroxilación y oxidación y eliminación de los metabolitos formados a través de bilis y orina.

Acción sobre el hueso: favorece la mineralización indirectamente suministrando minerales para su incorporación a la matriz ósea a través de un incremento en la absorción intestinal de calcio y fósforo. Los osteoblastos tienen receptores para la 1,25 (OH) $_2$ -D, sin embargo la relevancia fisiológica de la acción de la 1,25 (OH) $_2$ -D sobre los osteoblastos es dudosa y controvertida.

La 1,25 (OH) $_2$ -D no ejerce ningún efecto directo sobre los osteoclastos ya formados pero facilita la resorción ósea bien por aumento de células hematopoyéticas precursoras de los osteoclastos (acción a

largo plazo) o induciendo la liberación de factores derivados de los osteoblastos que estimulan la actividad de los osteoclastos (efecto a corto plazo).

Acción sobre paratiroides: inhibe liberación de PTH por un mecanismo doble de retroalimentación a través de los propios niveles sanguíneos de 1,25 (OH) $_2$ -D («feed back» corto) y de las concentraciones séricas de calcio iónico («feed back» largo).

Acción sobre intestino: aumenta la absorción intestinal de calcio por estimulación genómica de una proteína intracelular transportadora de calcio o calbindina-D y por estimulación rápida, no genómica, del paso de calcio a través de la membrana luminal del enterocito por cambios en la composición lipídica de dicha membrana.

Acción sobre el riñón: inhibe la 1 hidroxilasa renal y estimula la 24 hidroxilasa con lo que inhibe la formación de nueva 1,25 (OH) $_2$ -D y facilita el paso de 25 (OH)-D a 24,25 dihidroxi vitamina D. Sobre la eliminación de fósforo ejerce efectos opuestos según se administre a dosis altas y de forma aguda (acción antifosfática) o prolongadamente y a dosis más bajas (fosfática). Sobre el calcio provoca una respuesta hipercalcémica en gran parte debida al incremento de la absorción intestinal de calcio y potencia la reabsorción distal de calcio inducida por la PTH mediante la síntesis de una proteína transportadora de calcio vitamina D dependiente.

Acción sobre otros tejidos: se han demostrado efectos debidos a la acción de la 1,25 (OH) $_2$ -D en diferentes células del organismo pudiendo tener trascendencia terapéutica la utilización de sus efectos antiproliferativos y favorecedores de la diferenciación de células hematopoyéticas y epidérmicas.

BIBLIOGRAFIA

1. RAISZ, L. G.; KREAM, B. E.: *Regulation of bone formation*. N. Engl. J. Med. 1983, 309: 29-35.
2. RAISZ, L. G.; KREAM, B. E.: *Regulation of bone formation*. N. Engl. J. Med. 1983, 309: 83-89.
3. CANALIS, E.; MCCARTHY, T.; CENTRELLA, M.: *Growth factors and the regulation of bone remodeling*. J. Clin. Invest. 1988, 81: 277-281.
4. ESBRI, P.: *Mecanismo de acción de la hormona paratiroidea en el túbulo renal*. Nefrología 1988, 8: 4-8.
5. SLATOPOLSKY, E.; WHYTE, M. P.: *Renal regulation of extrarenal function: Bone*. In Seldin, D. W., and Giebisch G (eds.) *The kidney: Physiology and pathophysiology*. Raven Press, New York 1985, pp. 823-845.
6. COBURN, J. W.; SLATOPOLSKY, E.: *Vitamin D, parathyroid hormone, and renal osteodystrophy*. En: Brenner B. M. and Rector F. C. Jr. (eds.) *The kidney*. W. B. Saunders, Philadelphia 1986, pp. 1657-1729.
7. SANTOS, F.; CHAN, J. C. M.: *Idiopathic hypoparathyroidism: A case study on the interactions between exogenous parathyroid hormone infusion and 1,25-dihydroxyvitamin D*. Pediatrics 1986, 78: 1139-1141.
8. KUROKAWA, K.: *Calcium-regulating hormones and the kidney*. Kidney Int. 1987, 32: 760-771.
9. CHAN, J. C. M.; HSU, A. C.: *Vitamin D and renal diseases*. Adv. Pediatr. 1980, 27: 117-163.
10. YAMAMOTO, M.; KAWANOBE, Y.; TAKABASHI, H.; SHIMAZAWA, E.; KIMURA, S.; OGATA, E.: *Vitamin D deficiency and calcium transport in the rat*. J. Clin. Invest. 1984, 74: 507-513.
11. KUMAR, R.: *The metabolism and mechanism of action of 1,25-dihydroxyvitamin D₃*. Kidney Int. 1986, 30: 793-803.
12. KAWASHIMA, H.; KUROKAWA, K.: *Metabolism and sites of action of vitamin D in the kidney*. Kidney Int. 1986, 29: 98-107.
13. HOLICK, M. F.: *Vitamin D and the kidney*. Kidney Int. 1987, 32: 912-929.
14. REICHEL, H.; KOEFFLER, H. P.; NORMAN, A. W.: *The role of the vitamin D endocrine system in health and disease*. N. Engl. J. Med. 1989, 320: 980-991.

Petición de Separatas:

Dr. S. MÁLAGA
 Hospital Materno-Infantil Covadonga
 C/ Celestino Villamil, s.n.
 33006 OVIEDO