

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΡΩΤΟ

Μεταβολισμός του φωσφόρου: Στοιχεία φυσιολογίας

-
-
- 1.1 Η ομοιόσταση του φωσφόρου*
 - 1.2 Ο φυσιολογικός ρόλος του φωσφόρου*
 - 1.3 Η απορρόφηση του φωσφόρου από το ΓΕΣ*
 - 1.4 Η νεφρική επαναρρόφηση και η απέκκριση του φωσφόρου στα ούρα*
 - 1.4.1 Ο μηχανισμός μεταφοράς των P_i*
 - 1.4.2 Παράγοντες που επηρεάζουν την νεφρική επαναρρόφηση των P_i*
 - 1.5 Οι μηχανισμοί διατήρησης της φυσιολογικής ομοιοστασίας του φωσφόρου*
-
-

1.1 Η ομοιόσταση του φωσφόρου

Ο φωσφόρος υπάρχει στο πλάσμα σε δυο μορφές: την οργανική και την ανόργανη. Το πλάσμα περιέχει περίπου 14 mg/dL φωσφόρου, εκ των οποίων τα 8 mg/dL είναι σε οργανική μορφή και περιέχονται κυρίως στα φωσφολιπίδια, και τα 4 mg/dL σε ανόργανη και αποτελούν τα ανιόντα του πυροφωσφορικού οξέος και τα ανόργανα φωσφορικά ιόντα. Στην κλινική πράξη μετρούμε μόνο την ανόργανη ορθοφωσφορική μορφή. Περίπου το 15-20% του ολικού ανόργανου φωσφόρου πλάσματος είναι δεσμευμένο με πρωτεΐνες. Το υπόλοιπο, το οποίο διηθείται στο νεφρικό σπείραμα, βρίσκεται στον ορό είτε κυρίως ως ελεύθερα φωσφορικά ιόντα $HPO_4^{=}$ και $H_2PO_4^-$, τα οποία υπάρχουν στον ορό σε αναλογία 4:1 σε pH 7.4, ή ως ενώσεις φωσφόρου με νάτριο, ασβέστιο, ή μαγνήσιο. Στο σώμα μας ο περισσότερος φωσφόρος βρίσκεται στα οστά (600-700 γρ), ενώ ο υπόλοιπος είναι κατανεμημένος στους μαλακούς ιστούς (100-200 γρ).

Οι όροι «συγκέντρωση φωσφόρου» και «συγκέντρωση φωσφορικών ιόντων» χρησιμοποιούνται συχνά στην κλινική πράξη εναλλάξ. Παρότι ο φω-

σφόρος κυκλοφορεί στο αίμα, διηθείται στο νεφρικό σπείραμα, και μεταφέρεται κατά μήκος των κυτταρικών μεμβρανών στη μορφή των φωσφορικών ιόντων, η περιεκτικότητά του στο πλάσμα, τα ούρα, τους ιστούς ή ακόμη και τις τροφές μετράται και εκφράζεται σαν ποσότητα στοιχειακού φωσφόρου στο δείγμα, γεγονός που δικαιολογεί τη χρησιμοποίηση του όρου «συγκέντρωση φωσφόρου».

1.2 Ο φυσιολογικός ρόλος του φωσφόρου

Τα ανόργανα φωσφορικά ιόντα (Pi) διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην αύξηση, την ανάπτυξη, τον οστικό σχηματισμό, την οξεοβασική ισορροπία και τον κυτταρικό μεταβολισμό, υπηρετώντας είτε ως στοιχεία του υδροξυαπατίτη, είτε ως πηγή των υψηλής ενέργειας φωσφορικών δεσμών στην τριφωσφορική αδενοσίνη είτε και ως παράγοντες παρεμβαίνοντες σε πληθώρα ενζυματικών δράσεων (π.χ. της γλυκόλυσης) και πρωτεϊνικών λειτουργιών (π.χ. της ικανότητας μεταφοράς οξυγόνου από την αιμοσφαιρίνη ρυθμίζοντας τη σύνθεση του 2,3 διφωσφορογλυκερινικού οξέος [2,3-DPG]). Ασφαλώς, ο φωσφόρος είναι ένα από τα σε αφθονία υπάρχοντα συστατικά των ιστών, και διαταραχές στην ομοιοστάση των φωσφορικών ιόντων δύνανται να επηρεάσουν οποιοδήποτε όργανο.

Ο κριτικός ρόλος των Pi στην κυτταρική φυσιολογία έχει οδηγήσει στην ανάπτυξη πολύπλοκων μηχανισμών που στοχεύουν στη διατήρηση του φωσφορικού ισοζυγίου. Αυτές οι προσαρμοστικές μεταβολές παρουσιάζονται ως αστερισμός μετρητών ανταποκρίσεων, η σοβαρότητα των οποίων τροποποιείται από την διαφορά μεταξύ των μεταβολικών αναγκών και της εξωγενούς προμήθειας των Pi. Η ρύθμιση αυτή διατηρεί τα Pi του πλάσματος και των εξωκυτταρίων υγρών εντός, σχετικά στενών, ορίων και εξαρτάται κατά κύριο λόγο από την εντερική απορρόφηση και τη νεφρική αποβολή ως μηχανισμών πραγματοποίησης της ομοιοστάσης. Αν και έχουν αναγνωρισθεί πολλές ορμόνες οι οποίες επηρεάζουν τις διαδικασίες αυτές, σε συμφωνία με συναρτημένες μεταβολές άλλων μεταβολικών δρόμων, το σύστημα αισθητήρων, η μεταγωγή των πληροφοριών και οι μηχανισμοί της λεπτής ρύθμισης της ισορροπίας των Pi παραμένουν εν πολλοίς ατελώς ερμηνευμένοι.

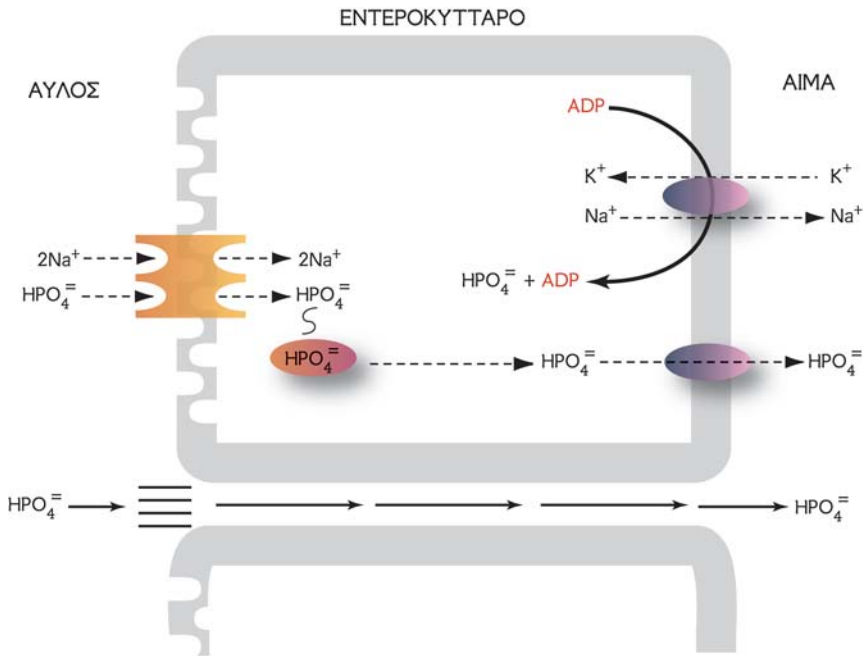
Ενώ μακροχρόνιες μεταβολές στην ισορροπία των Pi εξαρτώνται από τις προαναφερθείσες μεταβλητές, βραχυχρόνιες μεταβολές στη συγκέντρωση μπορούν να εμφανισθούν ως συνέπεια αναδιανομής των Pi μεταξύ εξωκυτταρίου υγρού και των οστών ή των κυτταρικών συστατικών. Η ανακατανομή αυτή γίνεται στα πλαίσια διαφόρων μηχανισμών που περιλαμβάνουν την αύξηση των

επιπέδων της γλυκόζης ή/και της ινσουλίνης, την αύξηση της συγκέντρωσης των κυκλοφορουσών κατεχολαμινών, την παρουσία αναπνευστικής αλκάλωσης, την αυξημένη κυτταρική παραγωγή ή τον αναβολισμό και την ταχεία οστική επαναμετάλλωση.

Η πλειονότητα των εξωγενώς προσλαμβανομένων Ρi απορροφάται από το λεπτό έντερο και, υπό φυσιολογικές συνθήκες, η ορμονική ρύθμιση έχει μικρό ρόλο στον μηχανισμό αυτό. Αντίθετα, σε περιπτώσεις διαταραχών της ομοιοστασίας τους, τα φωσφορικά με την παρέμβαση πολύπλοκων ρυθμιστικών μηχανισμών απομακρύνονται από το νεφρό, ενσωματώνονται σε οργανικές μορφές πολλαπλασιαζόμενων κυττάρων ή εναποτίθενται στο μεταλλικό οστικό στοιχείο (υδροξυαπατίτης). Σε περιόδους σοβαρής έλλειψης, τα Ρi που περιέχονται στο μεταλλικό στοιχείο του οστού αποτελούν πηγή κάλυψης των μεταβολικών αναγκών του οργανισμού.

1.3 Η απορρόφηση των Ρi από το ΓΕΣ

Το λεπτό έντερο αποτελεί τη σημαντικότερη θέση απορρόφησης του φωσφόρου, με τη μεγαλύτερη απορρόφηση στη νήσιδα και τον ειλέο και τη μικρότερη στο δωδεκαδάκτυλο. Σε φυσιολογικά άτομα η καθαρή απορρόφηση των Ρi είναι γραμμική συνάρτηση της διαιτητικής πρόσληψης των Ρi. Για ένα διαιτητικό εύρος πρόσληψης Ρi από 4 έως 30 mg/kg/ημέρα, η καθαρή απορρόφηση τους κυμαίνεται στο 60 έως 65% της πρόσληψης. Η εντερική απορρόφηση των Ρi επιτυγχάνεται με δύο οδούς: μία **ενεργού μεταφοράς** με κυτταρική δαπάνη ενέργειας και μία **διάχυσης** με μηχανισμό παρακυτταρικής εκτροπής. Το σχεδιάγραμμα 1.1 παριστάνει το μοντέλο μεταφοράς του ανόργανου φωσφόρου διαμέσω των εντερικών κυττάρων. Αναφορικά με τους μηχανισμούς, αρκετοί νατριοεξαρτώμενοι συμεταφορείς φωσφορικών, ευαίσθητων στη δράση της βιταμίνης D, έχουν απομονωθεί στην ψηκτροειδή παρυφή των εντερικών κυττάρων και παρουσιάζουν αυξημένη συγγένεια δέσμευσης με τα Ρi. Η ενέργεια για την ηλεκτροχημική μεταφορά έναντι υψηλότερης συγκέντρωσης παρέχεται από τη διαφορά της στάθμης του νατρίου που διατηρείται από την Na^+/K^+ ΑΤΡάση. Τα φωσφορικά ενσωματώνονται στα εντερικά κύτταρα μεταφερόμενα από την κορυφαία προς την βασική μεμβράνη μέσω ορισμένων καναλιών, όπως τα μικροσωληνάκια. Η έξοδος των Ρi από τα εντερικά κύτταρα μέσω της βασικής μεμβράνης στην κυκλοφορία γίνεται με ηλεκτροχημική διάχυση προς τη χαμηλότερη συγκέντρωση. Αν και τέτοια συστήματα ενεργού μεταφοράς απαντούν στη δράση των $25(\text{OH})\text{D}$ και $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, οι ορμόνες αυτές διαδραματίζουν μικρό ρόλο στη φυσιολογική ομοιόσταση των Ρi. Πράγματι, σε συνθήκες έλλειψης



Σχεδιάγραμμα 1.1. Μοντέλο μεταφοράς του ανόργανου φωσφόρου ($\text{HPO}_4^=$) διαμέσω των εντερικών κυττάρων. Η εντερική απορρόφηση των P_i επιτυγχάνεται με δύο οδούς: μία ενεργού μεταφοράς με κυτταρική δαπάνη ενέργειας και μία διάχυσης με μηχανισμό παρακνυτταρικής εκτροπής. Αρκετοί νατριοεξαρτώμενοι συμμεταφορείς φωσφορικών ($2\text{Na}^+/\text{HPO}_4^=$ transporter), που είναι ευαίσθητοι στη δράση της $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, έχουν απομονωθεί στην ψηφτροειδή παρική των εντερικών κυττάρων και παρουσιάζουν αυξημένη συγγένεια δέσμευσης με τα P_i . Η ενέργεια για την ηλεκτροχημική μεταφορά έναντι υψηλότερης συγκέντρωσης παρέχεται από τη διαφορά της στάθμης του νατρίου που διατηρείται από την Na^+/K^+ ATPάση. Τα φωσφορικά ενσωματώνονται στα εντερικά κύτταρα μεταφερόμενα από την κορυφαία προς την βασική μεμβράνη μέσω ορισμένων καναλιών, όπως τα μικροσωληνάρια. Η έξοδος των P_i από τα εντερικά κύτταρα μέσω της βασικής μεμβράνης στην κυκλοφορία γίνεται με ηλεκτροχημική διάχυση προς τη χαμηλότερη συγκέντρωση. Το μεγαλύτερο ποσοστό της εντερικής απορρόφησης των P_i επιτυγχάνεται με την οδό της διάχυσης.

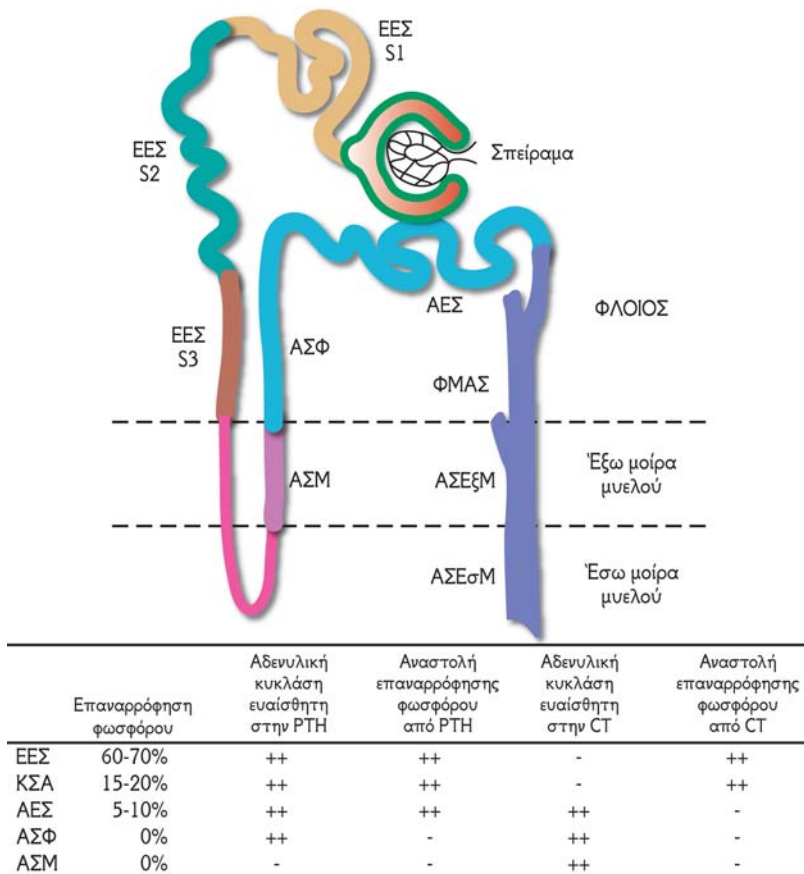
βιταμίνης D το ποσοστό των P_i που απορροφάται με τη διατροφή μειώνεται μόνο κατά 15%. Έτσι, η προσφορά φωσφόρου με την διαίτα στον οργανισμό φαίνεται να αποτελεί τον κύριο παράγοντα της απορρόφησης του από το έντερο.

Το μεγαλύτερο ποσοστό της εντερικής απορρόφησης των P_i επιτυγχάνεται με την οδό της διάχυσης. Αυτό είναι αποτέλεσμα της σχετικά χαμηλής K_m της

ενεργού μεταφοράς (2 mM) και της περιεκτικότητας σε φωσφόρο του εντερικού περιεχομένου, που γενικά ξεπερνάει τα 5 mM κατά μήκος του εντέρου ακόμα και σε καταστάσεις νηστείας. Η διαδικασία της διάχυσης γίνεται μέσω του παρακυτταρικού χώρου, και επομένως, είναι κυρίως αποτέλεσμα της πρόσληψης φωσφόρου με την τροφή. Επειδή οι περισσότερες δίαιτες περιέχουν μεγάλες ποσότητες φωσφόρου, η ποσότητα του απορροφούμενου φωσφόρου πάντα ξεπερνά τις ημερήσιες ανάγκες. Παράγοντες οι οποίοι μπορεί να επηρεάσουν αρνητικά την διαδικασία της διάχυσης είναι ο σχηματισμός μη απορροφήσιμων συμπλόκων με ασβέστιο, η ύπαρξη ενώσεων φωσφορικού αργιλίου ή μαγνησίου στον εντερικό αυλό και η προχωρημένη ηλικία, όπου η απορρόφηση του φωσφόρου μπορεί να ελαττωθεί μέχρι και 50%.

1.4 Νεφρική επαναρρόφηση και απέκκριση του φωσφόρου στα ούρα

Ο νεφρός ανταποκρίνεται άμεσα σε μεταβολές των επιπέδων του φωσφόρου στον ορό από όπου κι αν αυτές προκαλούνται. Η ισορροπία μεταξύ των ρυθμών σπειραματικής διήθησης και σωληναριακής επαναρρόφησης καθορίζεται από το βαθμό της νεφρικής προσαρμογής. Η συγκέντρωση των P_i στο σπειραματικό υπερδιήθημα είναι περίπου το 90% αυτής του πλάσματος καθώς το σύνολο των P_i του πλάσματος δεν είναι διηθήσιμο. Εφόσον το γινόμενο της συγκέντρωσης των φωσφορικών στο πλάσμα και του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR) προσεγγίζει το διηθούμενο φορτίο P_i , μία μεταβολή στην GFR μπορεί να επηρεάσει την ομοιοστάση των P_i αν δεν αντισταθμιστεί από μεταβολές στη σωληναριακή επαναρρόφηση. Η κύρια θέση επαναρρόφησης των P_i είναι το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο στο οποίο επιτελείται το 60-70% της συνολικής επαναρρόφησης, ενώ υπάρχουν δεδομένα, αν και όχι απόλυτα τεκμηριωμένα, ότι επαναρρόφηση φωσφόρου επιτελείται επίσης στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο. Το σχεδιάγραμμα 1.2 παριστάνει το μοντέλο μεταφοράς του ανόργανου φωσφόρου στα διάφορα τμήματα του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου. Η PTH μειώνει την επαναρρόφηση στις θέσεις αυτές με διαδικασία εξαρτημένη από το cAMP, αλλά και με ανεξάρτητο από το τελευταίο, μηχανισμό σηματοδότησης. Αντίθετα, αδενυλική κυκλάση ευαίσθητη στην καλσιτονίνη υφίσταται στην αγκύλη του Henle (ανιόν σκέλος) και τα αθροιστικά σωληνάρια. Παρόλα αυτά, η καλσιτονίνη αναστέλλει την επαναρρόφηση των P_i στο εγγύς εσπειραμένο και το κατιόν σκέλος της αγκύλης με μηχανισμό ανεξάρτητο του cAMP που φαίνεται να ενεργοποιείται με την αύξηση του ενδοκυτταρίου ασβεστίου.

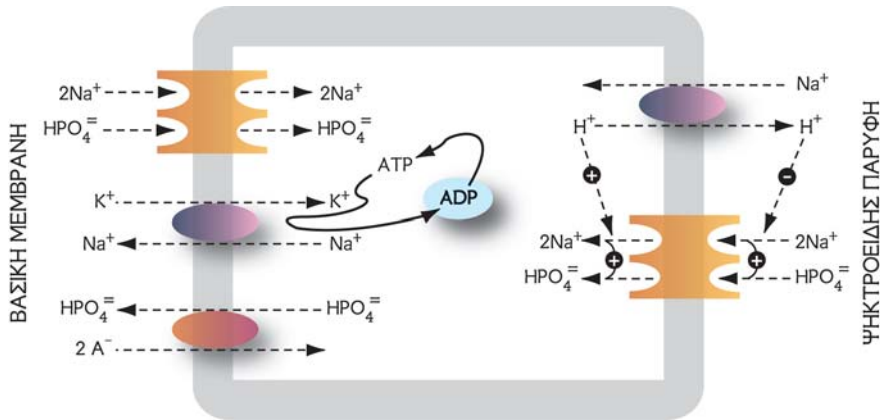


Σχεδιάγραμμα 1.2. Μοντέλο επαναρρόφησης του ανόργανου φωσφόρου και θέσεις δραστηριότητας της ορμονοεξααρτώμενης αδενυλικής κυκλάσης στα διάφορα τμήματα του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου. Το νεφρικό σωληνάριο αποτελείται από το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο (ΕΕΣ), που απαρτίζεται από τρία τμήματα S1, S2 και S3 (εγγύς ευθύ σωληνάριο), την αγκύλη του Henle, το ανιόν σκέλος της μυελώδους μοίρας (ΑΣΜ), το ανιόν σκέλος της φλοιώδους μοίρας (ΑΣΦ), το άπω εσπειραμένο σωληνάριο (ΑΕΣ), και το αθροιστικό σωληνάριο που απαρτίζεται από τρία τμήματα: το αθροιστικό σωληνάριο της φλοιώδους μοίρας (ΦΜΑΣ), το αθροιστικό σωληνάριο της έξω μοίρας του μυελού (ΑΣΕΞΜ) και το αθροιστικό σωληνάριο της έσω μοίρας του μυελού (ΑΣΕσΜ). Η επαναρρόφηση του φωσφόρου λαμβάνει χώρα κυρίως στα τμήματα S1 και S2 του ΕΕΣ και λιγότερο στο τμήμα S3 του ΕΕΣ και το ΑΕΣ, περιοχές στις οποίες ανευρίσκεται η ευαίσθητη στην PTH αδενυλική κυκλάση. Αντίθετα, η καλσιτονίνη (CT) αναστέλλει την επαναρρόφηση των Pi στα τμήματα S1, S2 και S3 του ΕΕΣ, περιοχές που στερούνται την ευαίσθητη στην καλσιτονίνη αδενυλική κυκλάση, με μηχανισμό ανεξάρτητο του cAMP που φαίνεται να ενεργοποιείται με την αύξηση του ενδοκυτταρίου ασβεστίου.

1.4.1 Μηχανισμός μεταφοράς των Pi

Ο ρυθμός μεταφοράς των Pi καθορίζεται από το μέγεθος της, εκατέρωθεν της βασικής μεμβράνης διατηρούμενης, διαφοράς σταθμής Na^+ , η οποία εξαρτάται από τη δραστηριότητα της αντλίας Na^+ ή της Na^+/K^+ ATPάσης στη βασική μεμβράνη. Ένα κριτικό βήμα στη νεφρική επαναρρόφηση είναι η νατριοεξαρτώμενη μεταφορά των Pi από την προς τον αυλό μεμβράνη, διαδικασία με χαμηλό Km για τα φωσφορικά του αυλού (~0.43M), η οποία επιτρέπει την αποτελεσματική μεταφορά των φωσφορικών. Ο φωσφόρος που εισέρχεται μέσα στα κύτταρα του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου παίζει σημαντικό ρόλο στον μεταβολισμό και την λειτουργία τους, και επομένως, κάτω από αυτές τις συνθήκες για να μείνει σταθερή η συγκέντρωση του ιόντος μέσα στα κύτταρα πρέπει η είσοδος του φωσφόρου από την προς τον αυλό μεμβράνη να ισοδυναμεί με την έξοδό του από το κύτταρο. Το σχεδιάγραμμα 1.3 απεικονίζει τον τρόπο μεταφοράς του ανόργανου φωσφόρου διαμέσω των κυτταρικών μεμβρανών του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου. Η μεταφορά του φωσφόρου κατά μήκος της βασικής μεμβράνης είναι μια παθητική διαδικασία η οποία διατηρείται από την ηλεκτροχημική διαφορά εκατέρωθεν της μεμβράνης από την δράση ενός μηχανισμού ανταλλαγής ιόντων. Ωστόσο, αρκετές οδοί μεταφοράς Pi έχουν αναφερθεί, όπως η οδός Na^+ -Pi συμμεταφοράς και μία μη ειδική διάχυσης Pi, καθώς και μία ιοντοανταλλακτική. Σε οποιαδήποτε περίπτωση, η μεταφορά των Pi από την βασική μεμβράνη υπηρετεί τουλάχιστον δύο λειτουργίες: 1) την πλήρη διακυτταρική επαναρρόφηση των Pi όταν η είσοδος των Pi από τον αυλό υπερβαίνει τις κυτταρικές απαιτήσεις σε Pi, και 2) την εξασφάλιση της μεταφοράς από την βασική πλευρά εάν η από τον αυλό μετακίνηση ανεπαρκεί να καλύψει τις κυτταρικές απαιτήσεις.

Μέχρι πρόσφατα υπήρχαν ελάχιστες πληροφορίες για την μοριακή δομή των μεταφορέων των Pi. Ωστόσο, η κυτταρική διαδικασία για τη σωληναριακή επαναρρόφηση των Pi περιλαμβάνει τρεις συμμεταφορείς Na^+ -Pi, οι οποίοι απομονώθηκαν και ονομάστηκαν I, II και III (γονίδια Npt1-Npt3). Η ιστική έκφραση, η νεφρική αφθονία και τα συνολικά χαρακτηριστικά μεταφοράς των τύπων I, II (IIa) και III Na^+ -Pi συμμεταφορέων δείχνουν ότι ο τύπος IIa (Npt2) είναι υπεύθυνος για την επαναρρόφηση του 85% του φωσφόρου από το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο, υπόκειται σε ορμονικό έλεγχο, και παίζει πρωτεύοντα ρόλο στην από τον αυλό μεταφορά των Pi. Πράγματι, αλλαγές στην έκφραση της πρωτεΐνης του τύπου IIa Na^+ -Pi συμμεταφορέα συνοδεύονται από διαταραχές στη διακίνηση του φωσφόρου στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο, αποδεικνύοντας τον σπουδαίο φυσιολογικό του ρόλο. Ο αυξητικός παράγοντας των ινοβλαστών-23 (FGF23) έχει πρόσφατα βρεθεί ότι ρυθμίζει την έκφραση



Σχεδιάγραμμα 1.3. Τρόπος μεταφοράς του ανόργανου φωσφόρου ($\text{HPO}_4^{=}$) διαμέσω των κυτταρικών μεμβρανών του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου. Στην προς τον αυλό μεμβράνη του κυττάρου λειτουργεί ένας μηχανισμός ανταλλαγής Na^+/H^+ και ένας $2\text{Na}^+/\text{HPO}_4^{=}$ συµμεταφορέας. Ο φωσφόρος ο οποίος εισέρχεται στο κύτταρο αναµειγνύεται µε την ενδοκυττάρια δεξαµενή του φωσφόρου και µεταφέρεται δια µέσω της βασικής µεµβράνης µε την ιοντοανταλλακτική οδό (A^-). Η µεταφορά του φωσφόρου κατά μήκος της βασικής µεµβράνης είναι µια παθητική διαδικασία η οποία διατηρείται από την ηλεκτροχηµική διαφορά της στάθµης του νατρίου εκατέρωθεν της µεµβράνης από τη δράση της Na^+/K^+ ATPάσης. Σε οποιαδήποτε περίπτωση, η µεταφορά των P_i από την βασική µεµβράνη υπηρετεί τουλάχιστον δύο λειτουργίες: 1) την πλήρη διακυτταρική επαναρρόφηση των P_i όταν η είσοδος των P_i από τον αυλό υπερβαίνει τις κυτταρικές απαιτήσεις σε P_i , και 2) την εξασφάλιση της µεταφοράς από την βασική πλευρά εάν η από τον αυλό µετακίνηση ανεπαρκεί να καλύψει τις κυτταρικές απαιτήσεις.

του γονιδίου Npt2 . Αυξηµένα επίπεδα του FGF23 ανιχνεύθηκαν σε ασθενείς µε νεφρική απώλεια φωσφόρου και υποφωσφαταιµία. Αν και η πλήρης αλύσου πρωτεΐνη FGF23 δε φαίνεται να αποτελεί υπόστρωµα της πρωτεΐνης PHEX , θεωρείται πιθανό ότι το γονίδιο PHEX ασκεί έµµεση δράση στη διαδικασία της αποικοδόµησης του FGF23 και/ή επηρεάζει τα επίπεδα του FGF23 , όπως περιγράφεται παρακάτω (κεφάλαιο 2). Ο τύπος I (Npt1) είναι υπεύθυνος για την επαναρρόφηση του 15% του φωσφόρου από το εγγύς εσπειραµένο σωληνάριο και δε φαίνεται να υπόκειται σε ορµονικό έλεγχο.

1.4.2 Παράγοντες που επηρεάζουν τη νεφρική επαναρρόφηση των P_i

Αρκετές ορµόνες, ιόντα και µεταβολικές καταστάσεις τροποποιούν την επαναρρόφηση των P_i από τον νεφρό. Μεταξύ αυτών η PTH , η PTHrP , η καλσιτο-

Πίνακας 1.1. Παράγοντες που επηρεάζουν τη νεφρική επαναρρόφηση του φωσφόρου

-
- Αύξηση της σωληναριακής επαναρρόφησης του φωσφόρου
 - Διατροφική ένδεια φωσφόρου
 - Υπερασβεσταιμία
 - Μείωση του εξωκυτταρίου χώρου
 - Χρόνια μεταβολική αλκάλωση

 - Μείωση της σωληναριακής επαναρρόφησης του φωσφόρου
 - Διατροφική περίσσεια φωσφόρου
 - Υπασβεσταιμία
 - Αύξηση του εξωκυτταρίου χώρου
 - Οξεία μεταβολική αλκάλωση
 - Χρόνια μεταβολική οξέωση
 - PTH
 - PTHrP
 - FGF23
 - 1,25 (OH)₂D₃
 - Θειαζιδικά διουρητικά
 - X-φυλοσύνδετη υποφωσφαταιμική ραχίτιδα/οστεομαλακία (XLH)
 - Αυτοσωματική επικρατούσα υποφωσφαταιμική ραχίτιδα (ADHR)
 - Άλλες μεταβολικές και γενετικές διαταραχές
-

νίνη, ο TGFβ, τα γλυκοκορτικοειδή και η διατροφική περίσσεια φωσφορικών αναστέλλουν την σωληναριακή επανάκτησή τους. Αντίθετα, ο IGF-1, η ινσουλίνη, οι θυρεοειδικές ορμόνες, η 1,25(OH)₂D₃, ο EGF και η διατροφική ένδεια φωσφορικών διεγείρουν την επαναρρόφηση τους. Κοινός τόπος δράσης των ορμονικών αυτών ρυθμίσεων είναι τα νεφρικά κύτταρα των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων. Ο πίνακας 1.1 συνοψίζει τους σπουδαιότερους από αυτούς τους παράγοντες.

A. Ιόντα**Φωσφόρος**

Η χαμηλή πρόσληψη φωσφόρου με την διατροφή οδηγεί σε αυξημένη επαναρρόφηση φωσφόρου στο έντερο, ενώ υψηλή πρόσληψη φωσφόρου στο αντίθετο. Οι διατροφικές μεταβολές της πρόσληψης φωσφόρου επηρεάζουν την νεφρική του επαναρρόφηση ανεξάρτητα από μεταβολές στα επίπεδα της PTH, του εξωκυτταρίου όγκου, ή των επιπέδων του ασβεστίου στον ορό. Μεταβολές στη

διαιτητική πρόσληψη του φωσφόρου οδηγούν σε άμεση αντίρροπη μεταβολή της λειτουργικότητας του $\text{Na}^+ \text{-Pi}$ συμμεταφορέα Npt2 στα κύτταρα του εγγύς εσπειραμένου σωληνάριου. Ο ακριβής ρόλος του παράγοντα FGF23 στη ρύθμιση της νεφρικής έκκρισης φωσφόρου αναμένεται να διευκρινισθεί.

Ασβέστιο

Η χρόνια υπερασβεστιαμία ελαττώνει, ενώ η χρόνια υπασβεστιαμία αυξάνει την νεφρική επαναρρόφηση του φωσφόρου. Οξείες μεταβολές των επιπέδων του ασβεστίου στο αίμα έχουν πολλαπλά αποτελέσματα στη σπειραματική διήθηση και επαναρρόφηση του φωσφόρου. Αύξηση των επιπέδων ασβεστίου στον ορό οξέως οδηγεί σε ελάττωση του ρυθμού της σπειραματικής διήθησης, λόγω μείωσης της σταθεράς της υπερδιήθησης και της νεφρικής αιματικής ροής. Η αύξηση αυτή οδηγεί σε ελευθέρωση φωσφόρου από τα ερυθρά αιμοσφαίρια και σε επακόλουθη αύξηση των επιπέδων του φωσφόρου. Ωστόσο, η συνύπαρξη φωσφόρου, ασβεστίου και πρωτεϊνών μπορεί να οδηγήσει σε σχηματισμό ενώσεων που δεν διηθούνται στο σπείραμα. Το ασβέστιο αποτελεί βασικό ρυθμιστή των επιπέδων της PTH , η οποία έχει φωσφατουρικές ιδιότητες. Γενικά, η διήθηση του φωσφόρου φαίνεται να αυξάνεται σε ήπιες αυξήσεις των επιπέδων του ασβεστίου στον ορό και να ελαττώνεται όταν τα επίπεδα αυξάνουν περαιτέρω.

Νάτριο

Η αύξηση του εξωκυτταρίου όγκου οδηγεί σε ελάττωση της σωληναριακής επαναρρόφησης του φωσφόρου, ενώ συρρίκνωσή του οδηγεί σε αύξηση. Η αύξηση του εξωκυτταρίου όγκου οδηγεί σε μείωση της επαναρρόφησης του νατρίου και του φωσφόρου στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο.

B. Οξεοβασική ισορροπία

Ενώ η οξεία μεταβολική οξέωση δεν μεταβάλλει σημαντικά την νεφρική επαναρρόφηση του φωσφόρου, η οξεία μεταβολική αλκάλωση οδηγεί σε μείωση της. Η χρόνια μεταβολική οξέωση μειώνει τη νεφρική επαναρρόφηση του φωσφόρου μέσω τροποποίησης της λειτουργικότητας του Npt2 , ανεξάρτητα από αλλαγές στα επίπεδα της PTH , ενώ η χρόνια αλκάλωση την αυξάνει.

Γ. Ορμόνες

PTH και PTHrP

Η PTH έχει φωσφατουρική δράση και αποτελεί βασικό ρυθμιστή της επαναρρόφησης και απέκκρισης του φωσφόρου. Η PTH μειώνει την νεφρική επαναρ-

ρόφηση του φωσφόρου μέσω τροποποίησης του Npt2. Φαίνεται επίσης ότι μειώνει την νεφρική επαναρρόφηση του φωσφόρου με δράση της και στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο. Η PTHrP μιμείται την δράση της PTH όσο αφορά τη νεφρική απέκκριση του φωσφόρου. Το υποφωσφατουρικό ερέθισμα της ένδειας φωσφόρου κυριαρχεί του υπερφωσφατουρικού ερεθίσματος που επάγει η PTH.

FGF23

Τα επίπεδα του παράγοντα FGF23, που ανιχνεύεται και σε φυσιολογικά άτομα, βρέθηκαν αυξημένα σε ασθενείς που πάσχουν από διαταραχές νεφρικής απώλειας φωσφόρου και υποφωσφαταιμία, γεγονός που οδηγεί στο συμπέρασμα ότι ο παράγοντας FGF23 αποτελεί βασικό ρυθμιστή της νεφρικής απέκκρισης φωσφόρου είτε άμεσα είτε έμμεσα μέσω άλλου παράγοντα.

1,25(OH)₂D₃

Αυξημένα επίπεδα της 1,25(OH)₂D₃ χρονίως οδηγούν σε μείωση της νεφρικής επαναρρόφησης του φωσφόρου και φωσφατουρία. Η βιταμίνη D αυξάνει την απορρόφηση φωσφόρου από το έντερο που οδηγεί σε υπερφωσφαταιμία και σε αυξημένο φορτίο φωσφόρου στους νεφρούς.

Ινσουλίνη και άλλες ορμόνες

Η ινσουλίνη αυξάνει την επαναρρόφηση του φωσφόρου στους νεφρούς, ενώ τα γλυκοκορτικοειδή και το γλουκαγόνο την μειώνουν. Η δράση της καλσιτονίνης στο μεταβολισμό του φωσφόρου παραμένει άγνωστη αν και πιθανολογείται ότι έχει δράση ανάλογη της PTH.

Δ. Διουρητικά

Τόσο τα διουρητικά της αγκύλης του Henle, όσο και τα θειαζιδικά διουρητικά έχουν φωσφατουρική δράση.

Ε. Νεφρική λειτουργία

Κατά την εγκατάσταση της νεφρικής ανεπάρκειας και μέχρι ο ρυθμός της σπειραματικής διήθησης να μειωθεί κάτω από το 25% του φυσιολογικού, η νεφρική απέκκριση φωσφόρου παραμένει σχεδόν αμετάβλητη. Η νεφρική απέκκριση φωσφόρου διατηρείται με την μείωση του ρυθμού της σπειραματικής διήθησης και την επικείμενη πτώση στο διηθούμενο φορτίο του φωσφόρου από το φωσφατουρικό ερέθισμα της αυξημένης PTH. Η εγκατάσταση χρόνια νεφρικής ανεπάρκειας αποτελεί κύρια αιτία της υπερφωσφαταιμίας, η οποία με τη σειρά

της κατέχει βασικό ρόλο στην παθογένεση της νεφρικής οστεοδυστροφίας στους ασθενείς αυτούς.

ΣΤ. Επίκτητες μεταβολικές και γενετικές διαταραχές

Σύνδρομα μεμονωμένης νεφρικής απώλειας φωσφόρου μπορούν να προκύψουν από έναν αριθμό γενετικών διαταραχών όπως η Χ-φυλοσύνδετη υποφωσφαταιμική ραχίτιδα/οστεομαλακία (XLH ή HYP), η κληρονομική υποφωσφαταιμική ραχίτιδα με υπερασβεστιουρία (HHRH), η αυτοσωματική επικρατούσα υποφωσφαταιμική ραχίτιδα/οστεομαλακία (ADHR) και η Χ-φυλοσύνδετη με τον υπολειπόμενο χαρακτήρα κληρονομούμενη υποφωσφαταιμία (XLRH), όπως επίσης και από τη σπάνια επίκτητη διαταραχή της ογκογενούς υποφωσφαταιμικής οστεομαλακίας (ΤΙΟ). Η γενετική βάση για τη διαταραχή XLH εντοπίστηκε στο γονίδιο PHEX που κωδικοποιεί μια ουδέτερη ενδοπεπτιδάση που πιθανολογείται ότι είναι υπεύθυνη για την αποικοδόμηση του φωσφατουρικού παράγοντα FGF23. Μεταλλάξεις του γονιδίου FGF23 έχουν ταυτοποιηθεί σε ασθενείς με ADHR. Οι μεταλλάξεις αυτές προστατεύουν την FGF23 πρωτεΐνη από πρωτεόλυση με αποτέλεσμα την νεφρική απώλεια φωσφόρου. Ενώ πρόσφατες *in vivo* και *in vitro* μελέτες έχουν επιβεβαιώσει την άμεση φωσφατουρική δράση της πρωτεΐνης FGF23, η τεκμηρίωση ότι ο παράγοντας αυτός αποτελεί υπόστρωμα του PHEX γονιδίου δεν έχει ολοκληρωθεί. Η σπάνια μορφή της ογκογενούς υποφωσφαταιμικής οστεομαλακίας (ΤΙΟ) οφείλεται κυρίως σε όγκους μεσεγχυματικής προέλευσης. Πρόσφατες μελέτες έχουν επιβεβαιώσει την αυξημένη παραγωγή και έκκριση του FGF23 και του MEPE (εξωκυττάρια φωσφογλυκοπρωτεΐνη θεμελίου ουσίας) σε πολλές περιπτώσεις ασθενών με ΤΙΟ. Μέχρι σήμερα το γενετικό υπόβαθρο της νόσου HHRH είναι άγνωστο. Μεταλλάξεις του γονιδίου διαύλου χλωρίου CLCN5 έχουν ταυτοποιηθεί σε ασθενείς με XLRH.

1.5 Μηχανισμοί διατήρησης φυσιολογικής ομοιοστασίας του φωσφόρου

Οι νεφροί διαδραματίζουν πρωτεύοντα ρόλο στη διατήρηση της φυσιολογικής ομοιοστασίας του φωσφόρου και διατηρούν τη συγκέντρωση του φωσφόρου στον ορό σε επίπεδα τα οποία κυμαίνονται πολύ κοντά στο θεωρητικό νεφρικό ουδό του φωσφόρου ή TmP/GFR. Η διατροφική επάρκεια του φωσφόρου και η απουσία στενής ρύθμισης της εντερικής του απορρόφησης, μόνο σε εξαιρετικές περιπτώσεις (π.χ. στην αλόγιστη χρήση αντιοξίνων που δεσμεύουν φωσφόρο στο έντερο) αποτελούν περιοριστικό παράγοντα στην ομοιοστασία του.

Έτσι, οι περισσότερες διαταραχές που συνοδεύονται από υποφωσφαταιμία και/ή ένδεια φωσφόρου στον άνθρωπο είναι αποτέλεσμα των μεταβολών του θεωρητικού νεφρικού ουδού του φωσφόρου (π.χ. η X-φυλοσύνδετη υποφωσφαταιμική ραχίτιδα/οστεομαλακία ή ο πρωτοπαθής υπερπαραθυροειδισμός). Παρομοίως, οι περισσότερες περιπτώσεις χρόνιας υπερφωσφαταιμίας είναι αποτέλεσμα είτε ενδογενούς (π.χ. χρόνια νεφρική ανεπάρκεια) είτε εξωγενούς (π.χ. υποπαραθυροειδισμός) διαταραχής του νεφρικού ουδού του φωσφόρου. Αντιθέτως, η οξεία υποφωσφαταιμία κατά κύριο λόγο είναι αποτέλεσμα της μετακίνησης του φωσφόρου από τον εξωκυττάριο στον ενδοκυττάριο χώρο.

Οι υποδοχείς της PTH στα κύτταρα του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου οι οποίοι καθορίζουν τη ρύθμιση του TmP/GFR και οι αντίστοιχοι στα άπω εσπειραμένα σωληνάκια οι οποίοι ρυθμίζουν την επαναρρόφηση του ασβεστίου, χρησιμοποιούν διαφορετικά συστήματα μετάδοσης του σήματος. Έτσι στην περίπτωση των υποδοχών της PTH στα κύτταρα του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου το Ca^{2+} χρησιμοποιείται ως δεύτερος αγγελιοφόρος, ενώ στα κύτταρα του άπω εσπειραμένου σωληναρίου η PTH ρυθμίζει την αναστρέψιμη μετακίνηση και ενεργοποίηση των καναλιών ασβεστίου στην προς τον αυλό του σωληναρίου μεμβράνη.

Η σειρά των γεγονότων που λαμβάνουν χώρα για την αντιμετώπιση της υποφωσφαταιμίας περιλαμβάνει 1) την αυξημένη σύνθεση της $1,25(OH)_2D_3$ στους νεφρούς 2) την αυξημένη κινητοποίηση ασβεστίου και φωσφόρου από τα οστά, και 3) την αυξημένη επαναρρόφηση του φωσφόρου από τους νεφρούς (που πιθανά λαμβάνει χώρα λόγω αυξημένης έκκρισης φωσφατονίνης). Τα αυξημένα επίπεδα της $1,25(OH)_2D_3$ οδηγούν σε αυξημένη απορρόφηση ασβεστίου και φωσφόρου από το έντερο και συμβάλλουν επίσης στην κινητοποίηση ασβεστίου και φωσφόρου από τα οστά. Η αυξημένη εισροή ασβεστίου από το έντερο και τα οστά έχει ως αποτέλεσμα την καταστολή της έκκρισης της PTH, γεγονός που οδηγεί σε ασβεστιουρία και περαιτέρω αύξηση του TmP/GFR. Το καθαρό αποτέλεσμα των αλληλένδετων αυτών προσαρμογών είναι η αποκατάσταση των επιπέδων του φωσφόρου στα φυσιολογικά επίπεδα χωρίς να διαταράσσεται η ομοιοστασία του ασβεστίου.

Η σειρά των γεγονότων που λαμβάνουν χώρα για την αποφυγή της υπερφωσφαταιμίας αποτελεί ουσιαστικά αντιστροφή των μηχανισμών που περιγράφηκαν πιο πάνω. Ο κύριος χυμικός παράγοντας που αποτρέπει την υπερφωσφαταιμία είναι η PTH, αλλά ο μηχανισμός είναι έμμεσος. Το προϊόν των συγκεντρώσεων ασβεστίου και φωσφόρου στον ορό αναφέρεται ως γινόμενο

ιόντων ($\text{Ca} \times \text{P}$). Το γινόμενο αυτό είναι βιολογικά σταθερό, με την έννοια ότι μια αύξηση στη συγκέντρωση του ενός ιόντος οδηγεί σε αντίστροφη μείωση της συγκέντρωσης του άλλου. Έτσι, μια αύξηση στα επίπεδα του φωσφόρου στον ορό που λαμβάνει χώρα οξέως προκαλεί παροδική μείωση των επιπέδων των ιόντων ασβεστίου στο ορό με επακόλουθο την αύξηση της έκκρισης PTH, η οποία με την σειρά της οδηγεί σε μείωση του TmP/GFR και αποκατάσταση των επιπέδων ασβεστίου και φωσφόρου στον οργανισμό. Η παρατεταμένη αύξηση των επιπέδων του φωσφόρου στον ορό οδηγεί σε 1) ενδογενή μείωση του TmP/GFR που φαίνεται να είναι ανεξάρτητη από την PTH (πιθανά μέσω της δράσης της φωσφατονίνης) 2) μείωση των επιπέδων της $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ με συνοδό ελάττωση της απορρόφησης του φωσφόρου από το έντερο, και 3) μια επίμονη αύξηση των επιπέδων της PTH που μπορεί να καταλήξει σε υπερπλασία των παραθυρεοειδών αδένων. Εάν η υπερφωσφαταιμία είναι παρατεταμένη και σοβαρής μορφής (όπως στη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια), ο δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός που αναπτύσσεται είναι αρκετός να οδηγήσει σε βαριά οστική νόσο.

Βιβλιογραφία

1. Lemann J, Favus Jr and M 2003 Intestinal absorption of Calcium, magnesium, and phosphate. In: Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism (5th ed.), published by ASBMR; pp. 93-104.
2. Favus MJ 2002 Intestinal absorption of Calcium, Magnesium, and Phosphate. In: Coe FL, Favus MJ (eds.) Disorders of Bone and Mineral Metabolism, 2nd ed. Lippincott Williams Wilkins, Philadelphia, PA, USA, pp. 48-73.
3. Bushinsky DA 2003 Calcium, magnesium, and phosphorus: Renal handling and Urinary excretion. In: Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism (5th ed.), published by ASBMR; pp. 97-105.
4. Bushinsky DA 2001 Disorders of calcium and phosphorus homeostasis: In: Greenberg A (ed.) Primer on Kidney Diseases. Academic Press, San Diego, CA, USA, pp. 107-115.
5. Suki WN, Rouse D 1996 Renal transport of calcium, magnesium, and phosphate. In: Brenner BM (ed.) The Kidney. W.B. Saunders, Philadelphia, PA, USA, pp. 472-515.