

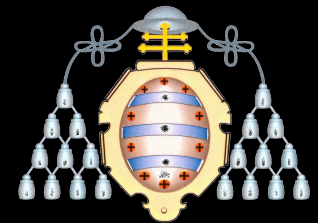
Hiperparatiroidismo Secundario : Patogénesis, Implicaciones Clínicas y Posibilidades Terapéuticas



Prometeo
Setiembre 30 de 2011, Alcalá de Henares

Jorge B Cannata Andía

**Servicio de Metabolismo Óseo y Mineral .
Instituto Reina Sofía de Investigación.
Hospital Universitario Central de Asturias.
Universidad de Oviedo, España**



**Universidad
de Oviedo**

Hiperparatiroidismo Secundario : Patogénesis, Implicaciones Clínicas y Posibilidades Terapéuticas

- **Aspectos Generales y Básicos del Metabolismo Óseo y Mineral en la ERC**
- **Manejo del Hiperparatiroidismo Secundario de la ERC: Aspectos Fisiopatológicos, Clínicos, Epidemiológicos y Evolutivos**
 - * **Papel del Fósforo y FGF-23**
 - * **Papel del Metabolismo de la Vitamina D**
 - * **Papel del Calcio y de los Calcimiméticos**
- **Alteraciones Moleculares del Hiperparatiroidismo Secundario Severo**

De Osteodistrofia Renal a CKD-MBD

Osteodistrofia Renal (*Liu et al, Medicine*)

- Hiperparatiroidismo Secundario
- Osteomalacia
- Osteosclerosis
- Osteoporosis

30 años Siguietes: Concepto Basado en una Definición Histológica Difícil de Aplicar en Clínica

1970' – 1980': RIA de PTH y Biopsia Ósea
Diagnóstico de ODR Útil en la Practica Diaria **(1975 – 2006)**

De Osteodistrofia Renal a CKD-MBD

En 2006 un Nuevo Término es Propuesto:

Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)

S Moe¹, T Drüeke², J Cunningham³, W Goodman⁴, K Martin⁵, K Olgaard⁶, S Ott⁷, S Sprague⁸, N Lameire⁹ and G Eknoyan¹⁰

Kidney International (2006) **69**, 1945–1953. doi:10.1038/s10541-006-0000-0
published online 26 April 2006



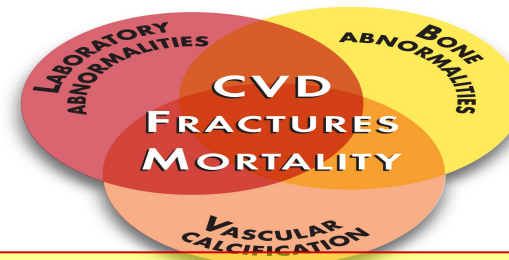
Kidney Disease Improving
Outcomes

Parathormona (PTH) Rol Fundamental

**Hiperparatiroidismo
Secundario
de la ERC**



**CHRONIC KIDNEY DISEASE—
MINERAL AND BONE DISORDER**

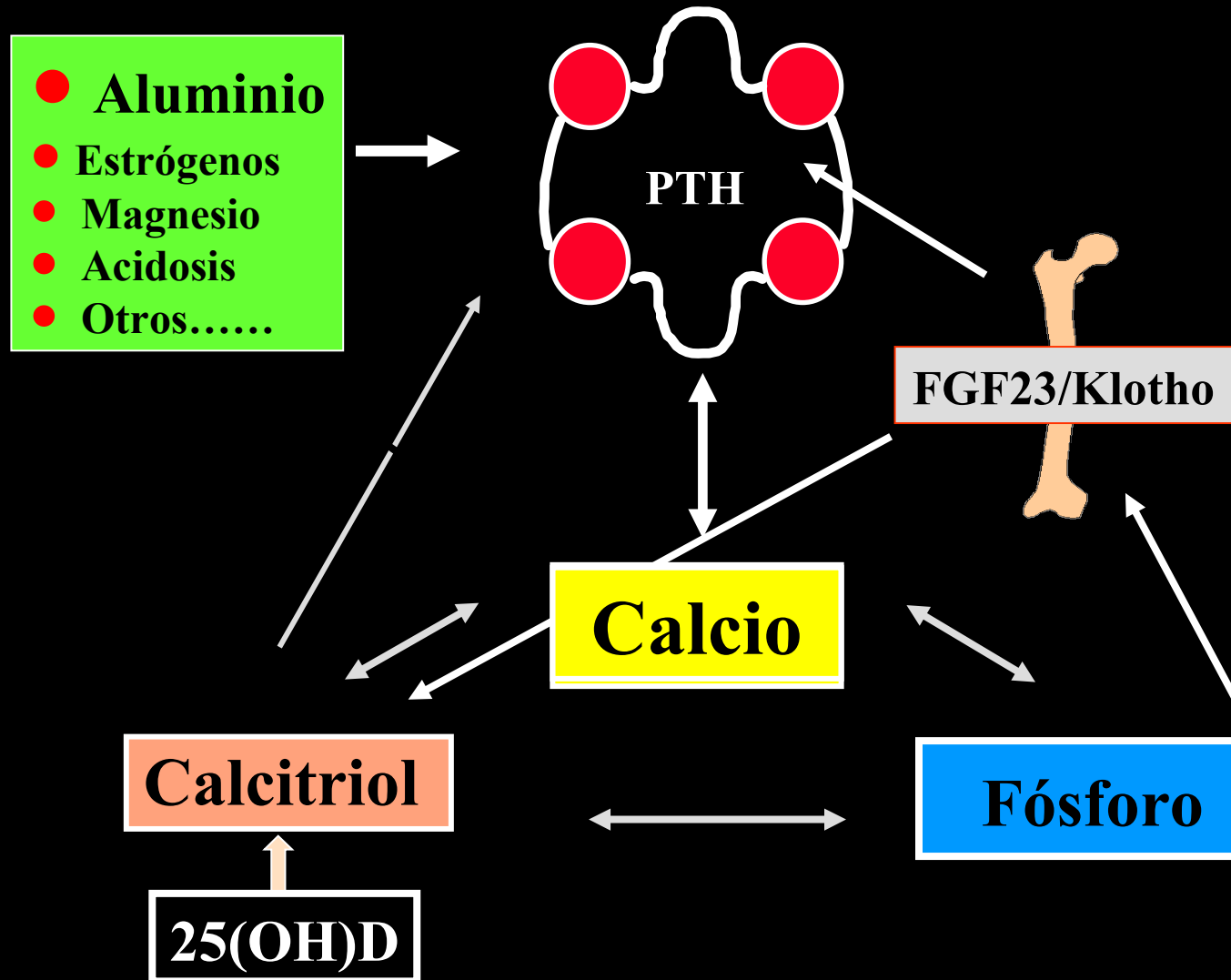


CKD-MBD

Hiperparatiroidismo Secundario : Patogénesis, Implicaciones Clínicas y Posibilidades Terapéuticas

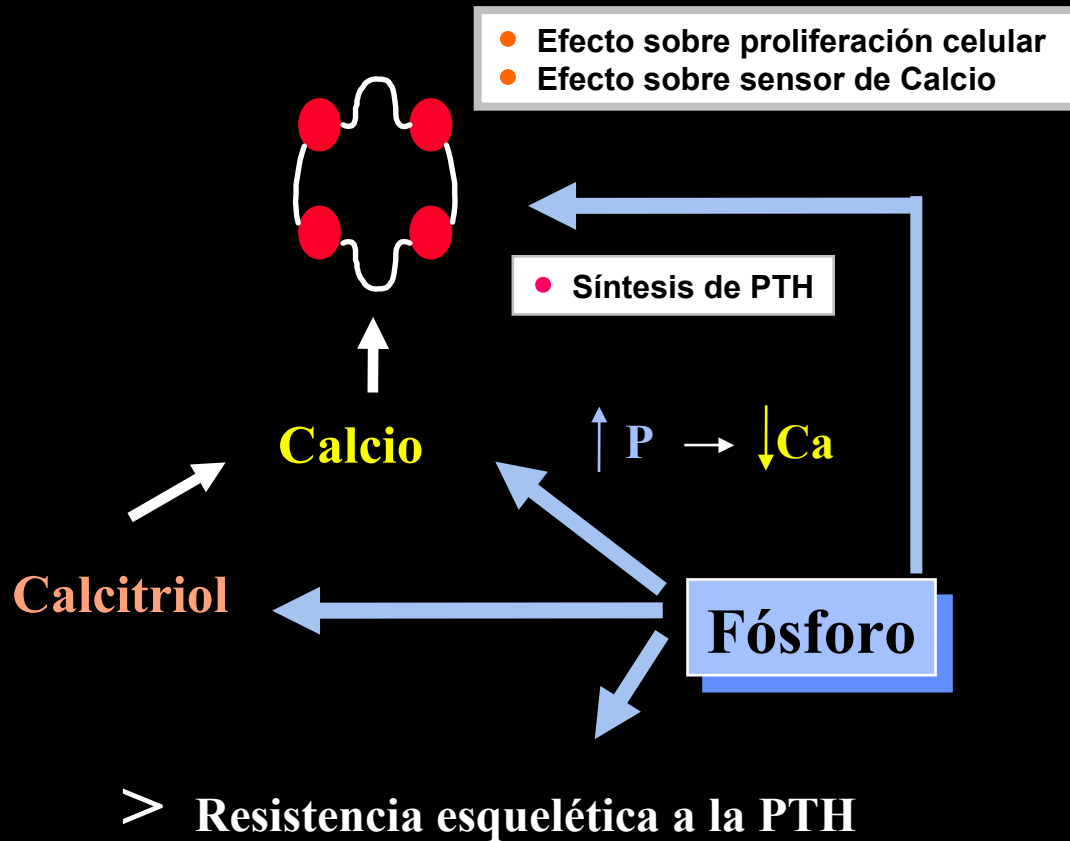
- **Aspectos Generales y Básicos del Metabolismo Óseo y Mineral en la ERC**
- **Manejo del Hiperparatiroidismo Secundario de la ERC**
Aspectos Fisiopatológicos, Clínicos, Epidemiológicos y Evolutivos
 - * **Papel del Fósforo Y FGF-23**
 - * **Papel del Metabolismo de la Vitamina D**
 - * **Papel del Calcio y de los Calcimiméticos**
- **Alteraciones Moleculares del Hiperparatiroidismo Secundario Severo**

Regulación de la Paratiroides en la ERC



Papel del Fósforo en CKD-MBD

Regulación de Paratiroides



●

●

●

●

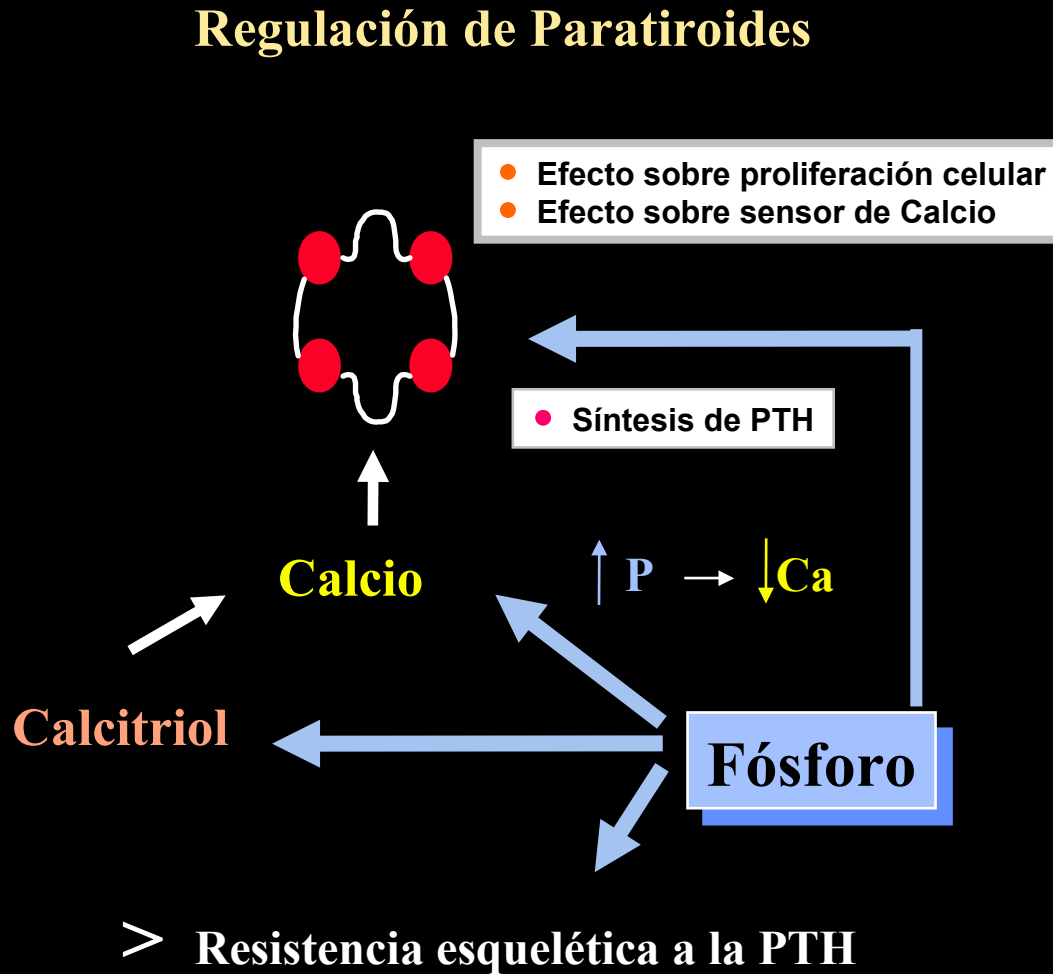
●

●

● **Pro Inflamatorio**

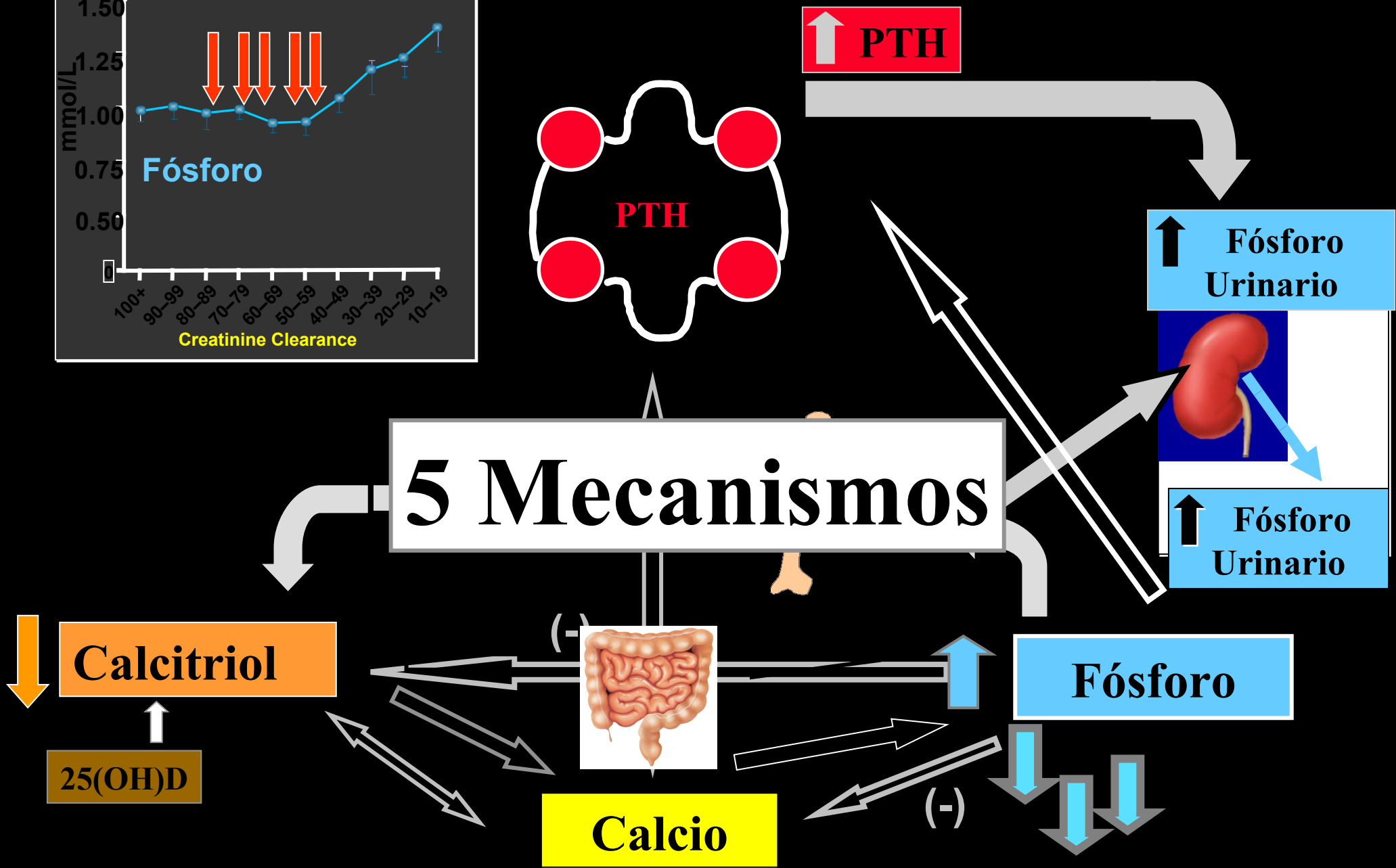
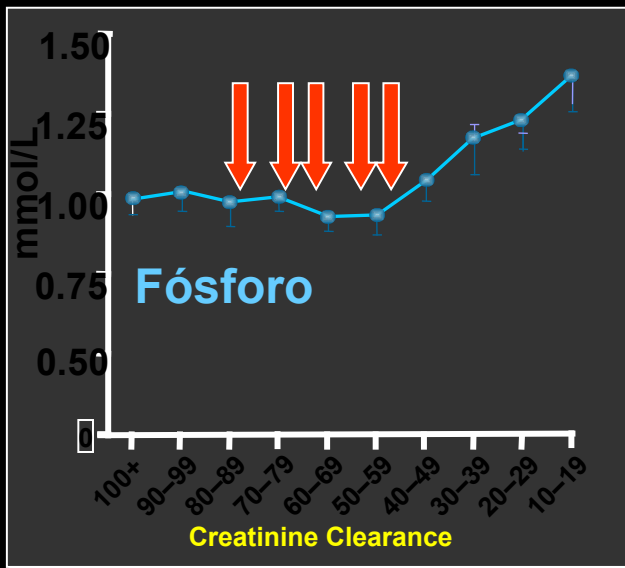
● **Pro “Envejecimiento”**

Papel del Fósforo en CKD-MBD



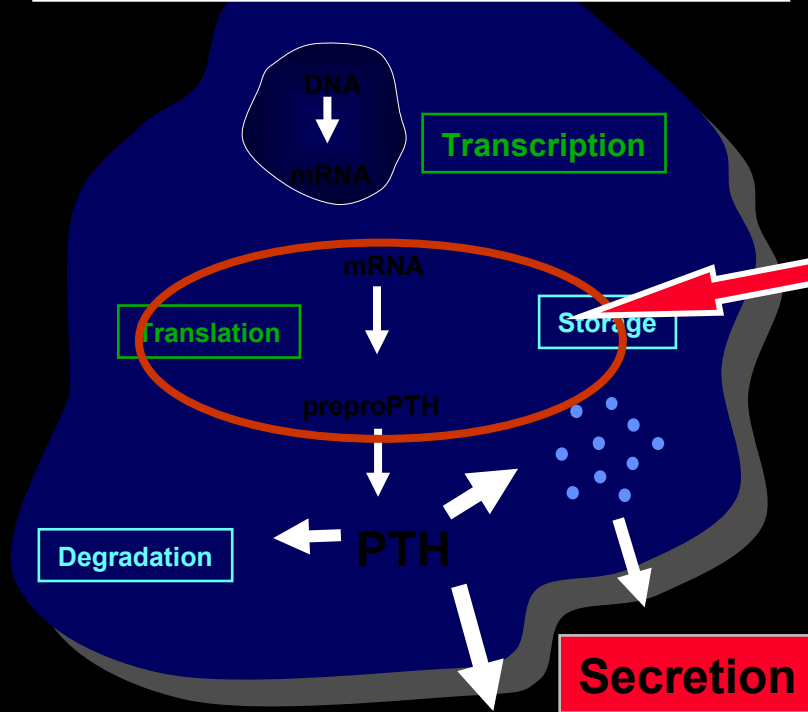
CKD-MBD-2011

De Estos Efectos Cuáles son del Fósforo, Cuáles del FGF-23 y Cuáles Mixtos?



¿ A través de qué Mecanismo el Aumento de Fósforo Aumenta la PTH ?

Post -transcripcional



Fósforo

**Hiperfosforemia
Aumenta la Estabilidad
de RNAm de PTH**

**La Estabilidad de RNAm
PTH Puede Durar
de 5 a 180 Minutos**

Influencia del Fósforo sobre la Proliferación Celular

Expresión de CaSR

Proliferación Celular



A MAYOR CONCENTRACION DE FÓSFORO
GLANDULAS PARATIROIDES DE MAYOR TAMAÑO
CON MENOR CAPACIDAD
PARA SENSAR EL CALCIO ADECUADAMENTE

**¿ Juega la Hiperfosforemia un Papel Clínico
Relevante en el Entorno de la ERC ?**

B

Papel del Fósforo en el Hiperparatiroidismo Secundario

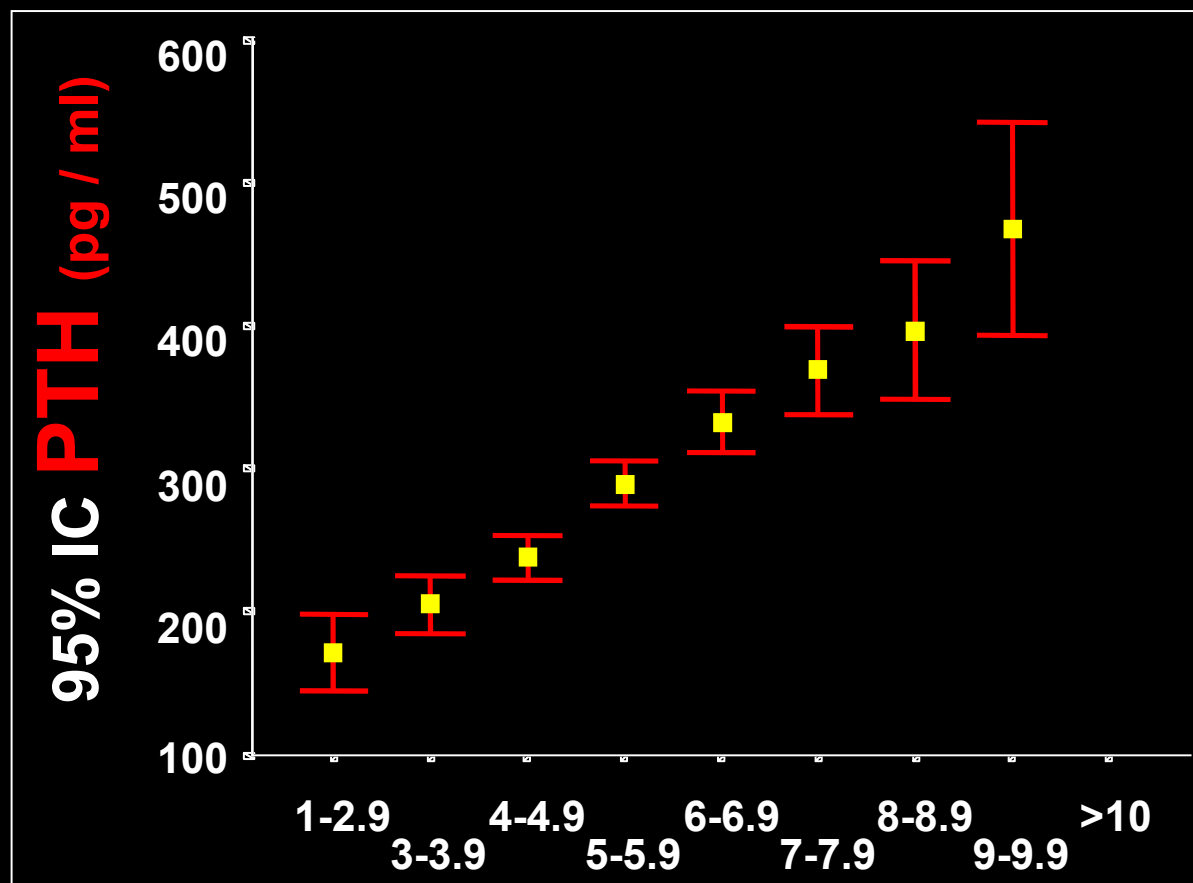
**El Fósforo Sérico
es un Estímulo
Potente para
la Secreción de PTH en
ERC (Diálisis)**

**30 - 40 % Pacientes en Diálisis
Tienen Hiperfosfatemia**



**El Incremento de P Tiene
Influencia Sobre la Evolución
de los Pacientes con ERC**

Estudio Europeo 4600 pacientes



Fósforo sérico P (mg / dl)

El Fósforo Sérico Elevado se Asocia con Aumento de Riesgo de Mortalidad Cardiovascular en Diálisis



Nephrol Dial Transplant (2010) 1 of 10
doi: 10.1093/ndt/gfq304

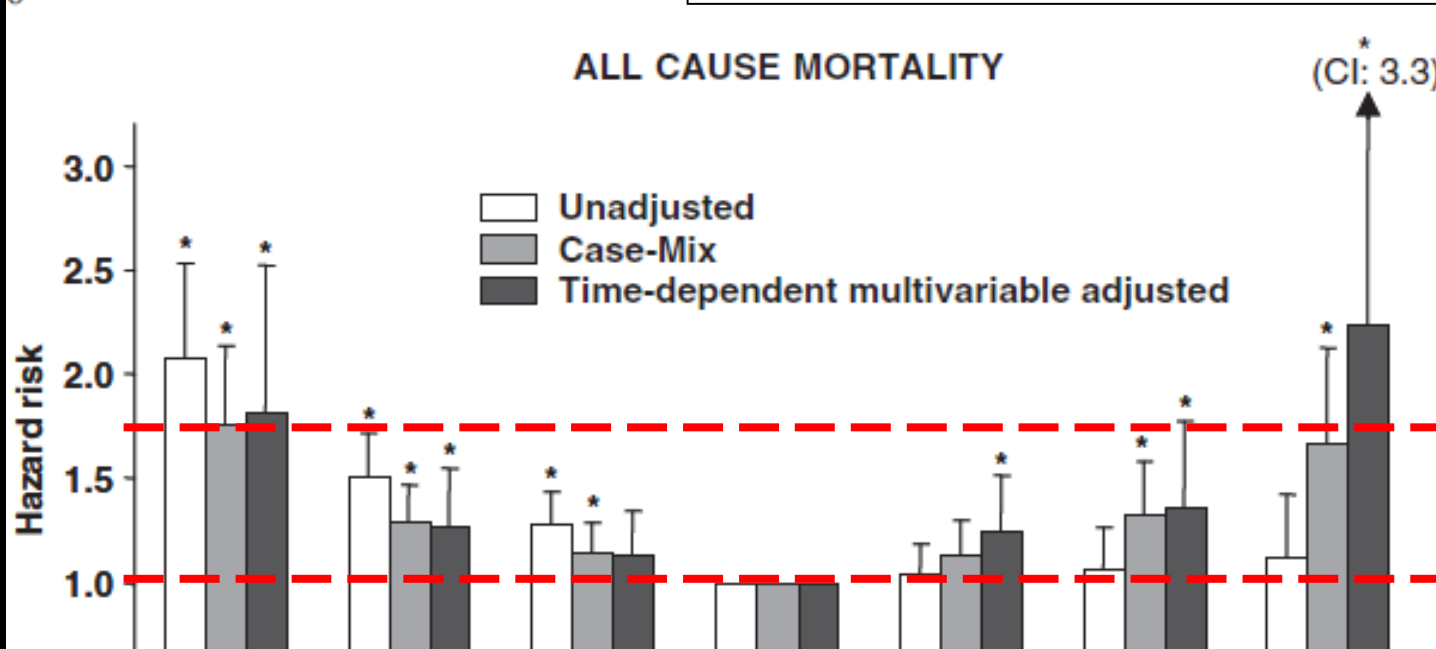
Original Article

NDT

Calcium, phosphorus, PTH and death rates in a large sample of dialysis patients from Latin America. The CORES Study

Manuel Naves-Díaz^{1,4}, Jutta Passlick-Deetjen², Adrian Guinsburg², Cristina Marelli², Jose Luis Fernández-Martín^{1,4}, Diego Rodríguez-Puyol^{3,4} and Jorge B. Cannata-Andía^{1,4}

6



70%

ARO

Nephrol Dial Transplant (2010) 1 of 8
doi: 10.1093/ndt/gfq219

Original Article

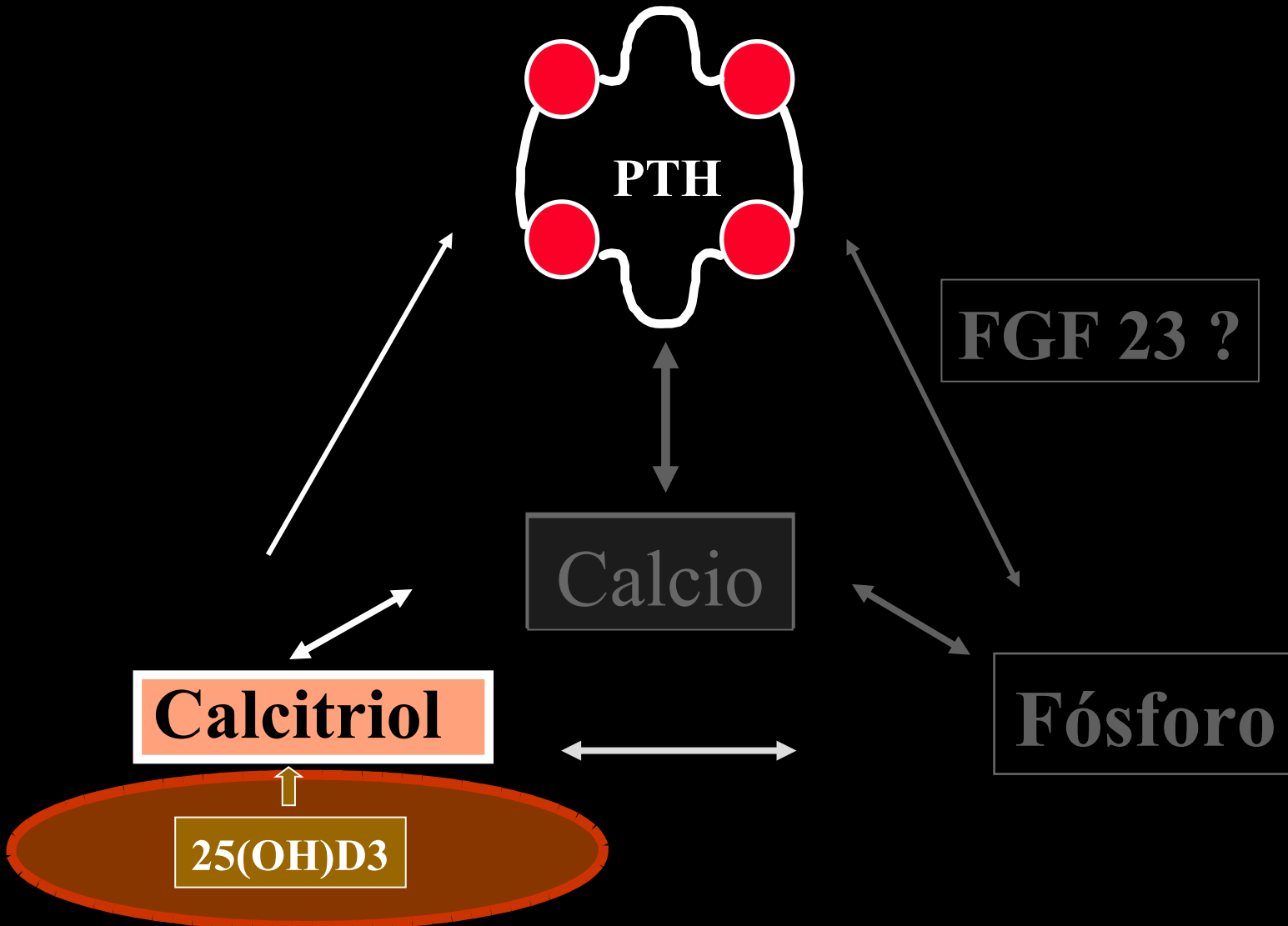
NDT

Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population

Jürgen Floege¹, Joseph Kim², Elizabeth Ireland², Charles Chazot³, Tilman Drueke⁴, Angel de Francisco⁵, Florian Kronenberg⁶, Daniele Marcelli⁷, Jutta Passlick-Deetjen⁷, Guntram Schernthaner⁸, Bruno Fouqueray⁹, David C. Wheeler¹⁰ and on behalf of the ARO Investigators



Regulación de la Paratiroides en la Paratiroides en la ERC



Efectos de la Activación VDR

✓ **Metabolismo Óseo y Mineral**

- ✓ Intestino
- ✓ Glándula Paratiroides
- ✓ Hueso
- ✓ Riñón

✓ **Sistema Cardiovascular**

- ✓ Estructura Miocárdica
- ✓ Funciónn Miocárdica
- ✓ Sistema Vascular
 - Presión Arterial

- ✓ **Sistema Inmune**
 - Infecciones-
- ✓ Respuesta Inflamatoria
- ✓ Piel
- ✓ Músculo Esquelético
- ✓ Efecto Antiproliferativo

Supervivencia

VDR Activation and Survival

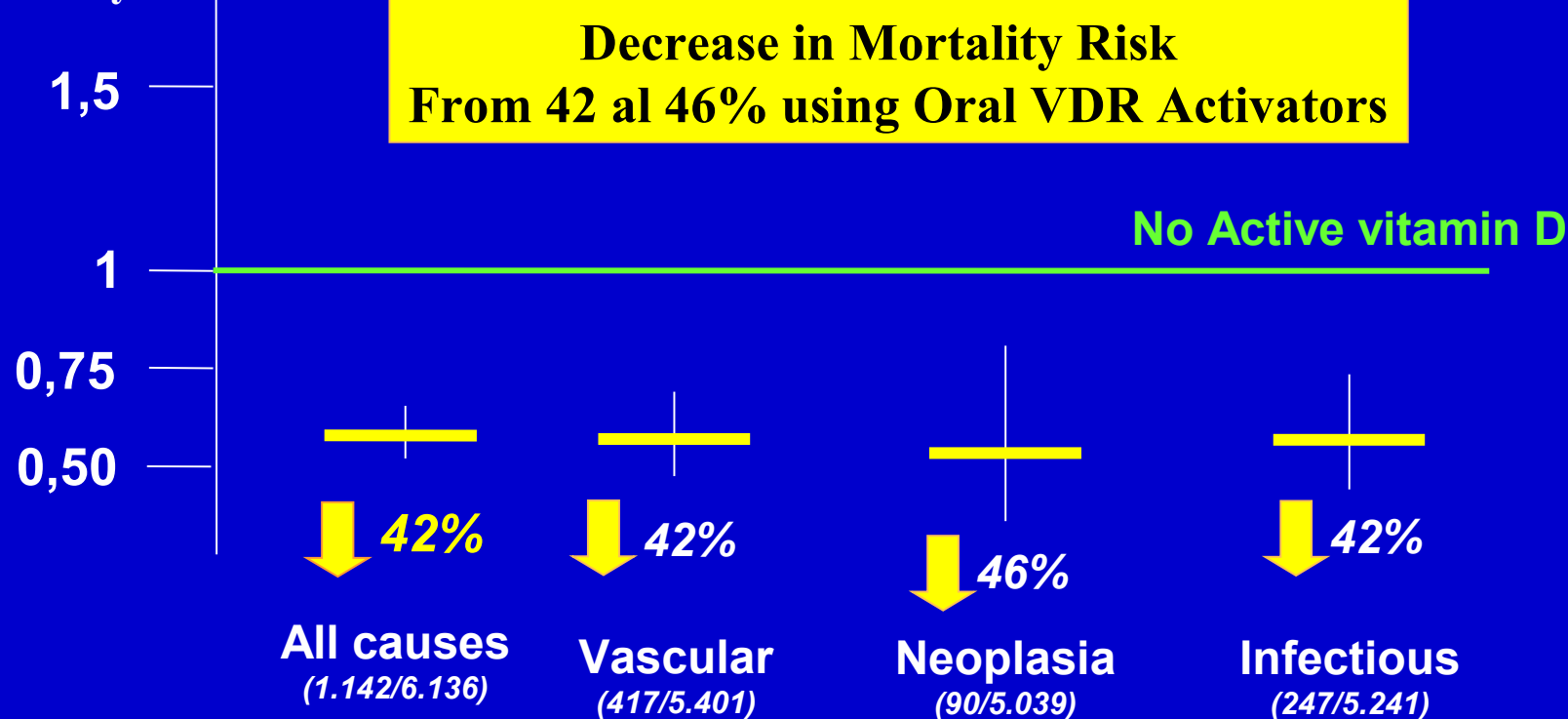
Kidney International (2008) **74**, 1070–1078

Oral active vitamin D is associated with improved survival in hemodialysis patients

Manuel Naves-Díaz¹, Daniel Álvarez-Hernández¹, Jutta Passlick-Deetjen², Adrian Guinsburg³, Cristina Marelli³, Diego Rodriguez-Puyol⁴ and Jorge B. Cannata-Andía¹



Mortality Risk



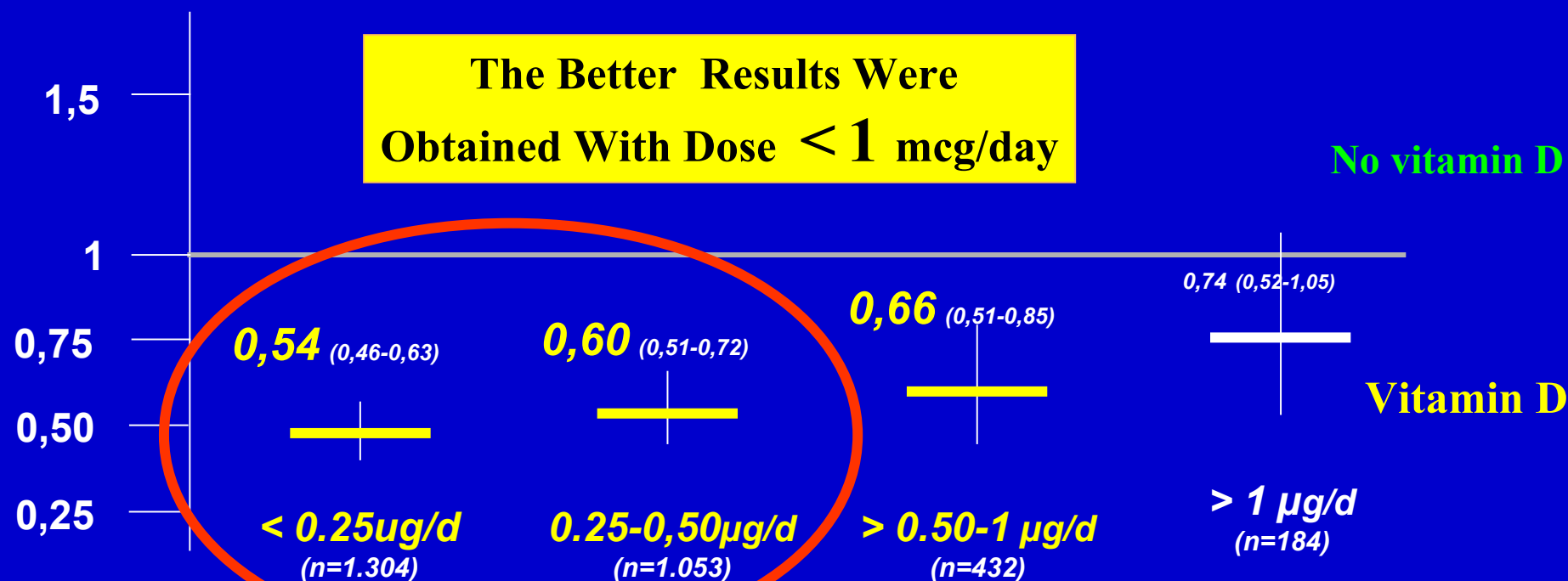
Benefits of Oral Active VDR Activators on Survival

VDR Activation and Survival

Kidney International (2008) **74**, 1070–1078

Oral active vitamin D is associated with improved survival in hemodialysis patients

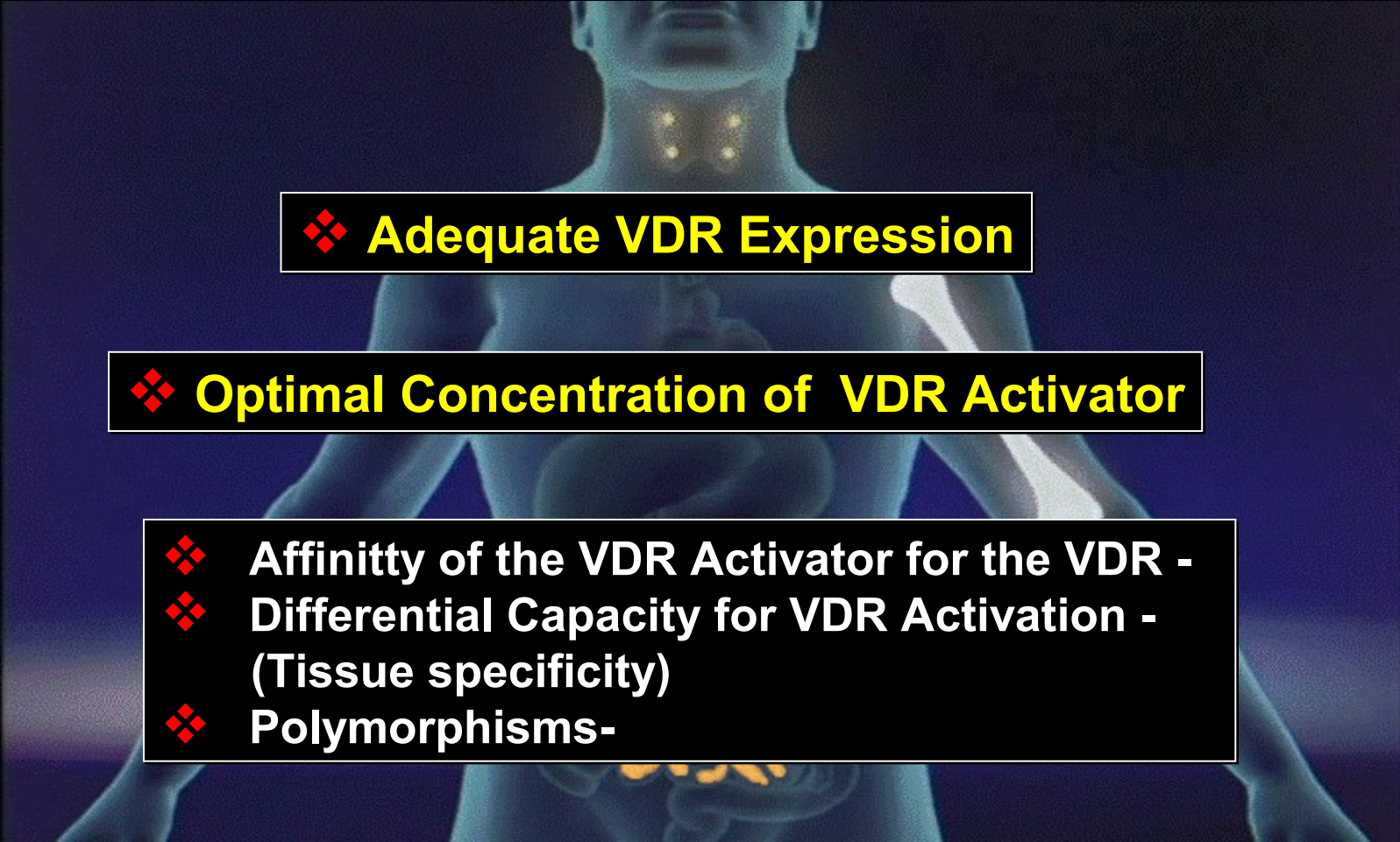
Manuel Naves-Díaz¹, Daniel Álvarez-Hernández¹, Jutta Passlick-Deetjen², Adrian Guinsburg³, Cristina Marelli³, Diego Rodriguez-Puyol⁴ and Jorge B. Cannata-Andía¹



Benefits of Oral Active VDR Activators on Survival

Hiperparatiroidismo Secundario : Patogénesis, Implicaciones Clínicas y Posibilidades Terapéuticas

Main Factors Influencing the VDR Response

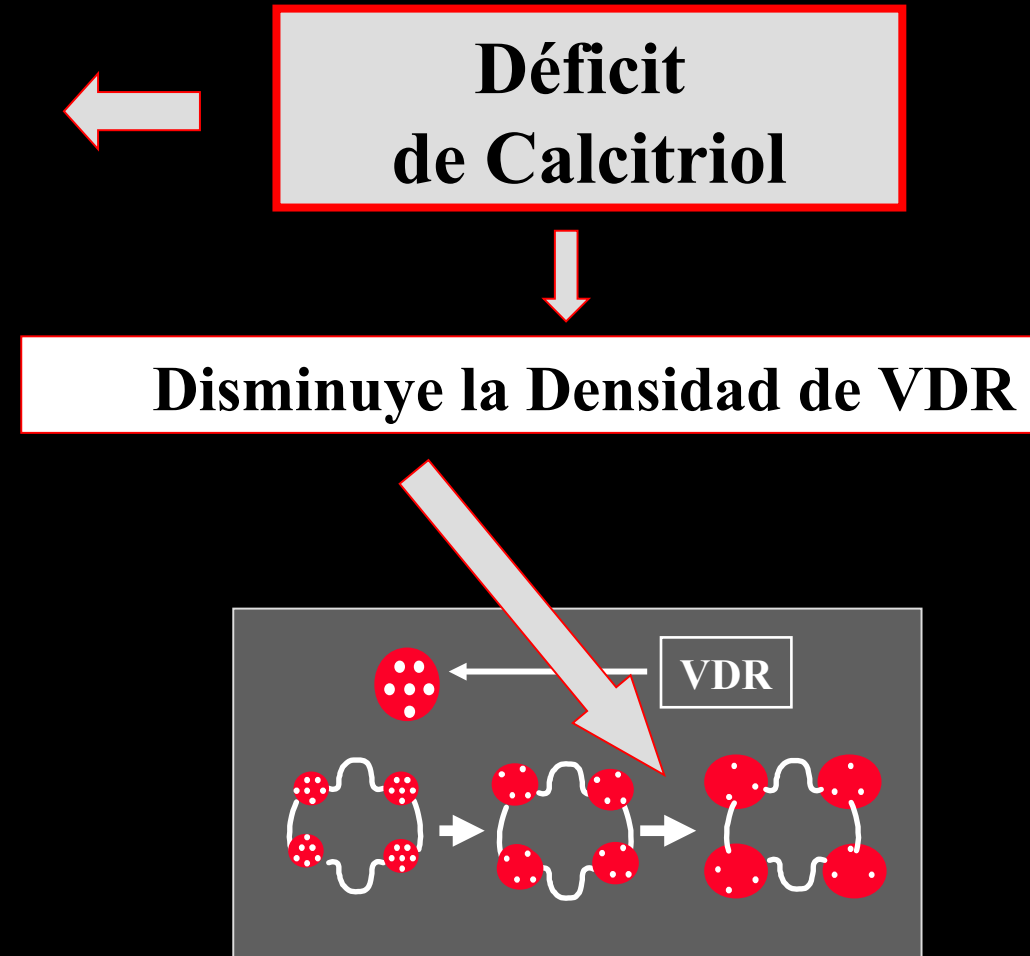
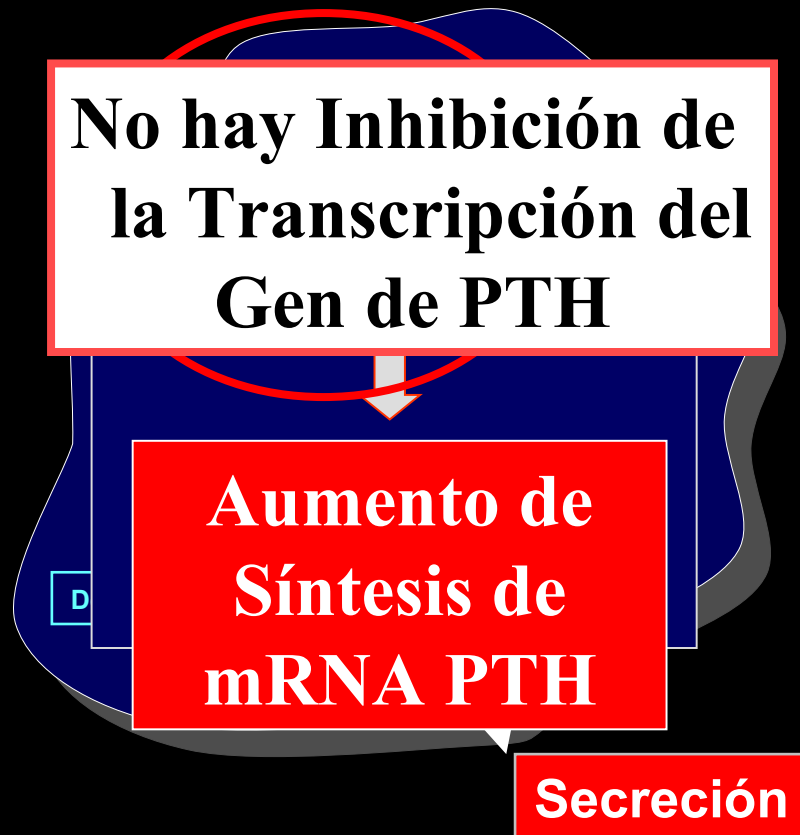


❖ Adequate VDR Expression

❖ Optimal Concentration of VDR Activator

- ❖ Affinity of the VDR Activator for the VDR -
- ❖ Differential Capacity for VDR Activation - (Tissue specificity)
- ❖ Polymorphisms-

Efecto de Calcitriol Sobre la Paratiroides



Efecto de Calcitriol Sobre la Paratiroides

Normalizar Niveles de Calcitriol

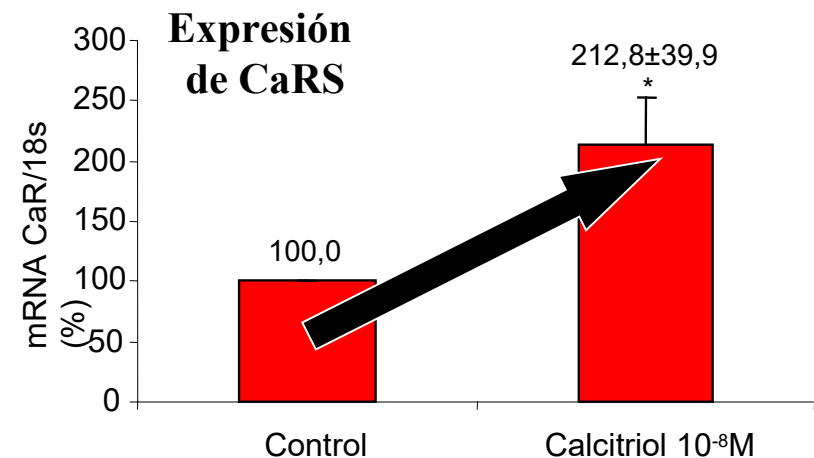
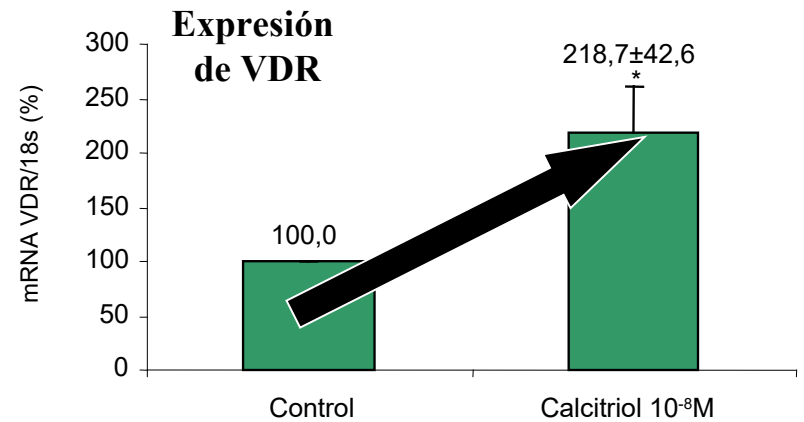
Administración
Calcitriol

Inhibir la
Cooperación Efecto
Sobre VDR & CaSR

Reducir
Síntesis PTH

Degradation

PTH



Nephrol Dial Transplant (2008) 23: 3479–3484

Simultaneous changes in the calcium-sensing receptor and the vitamin D receptor under the influence of calcium and calcitriol

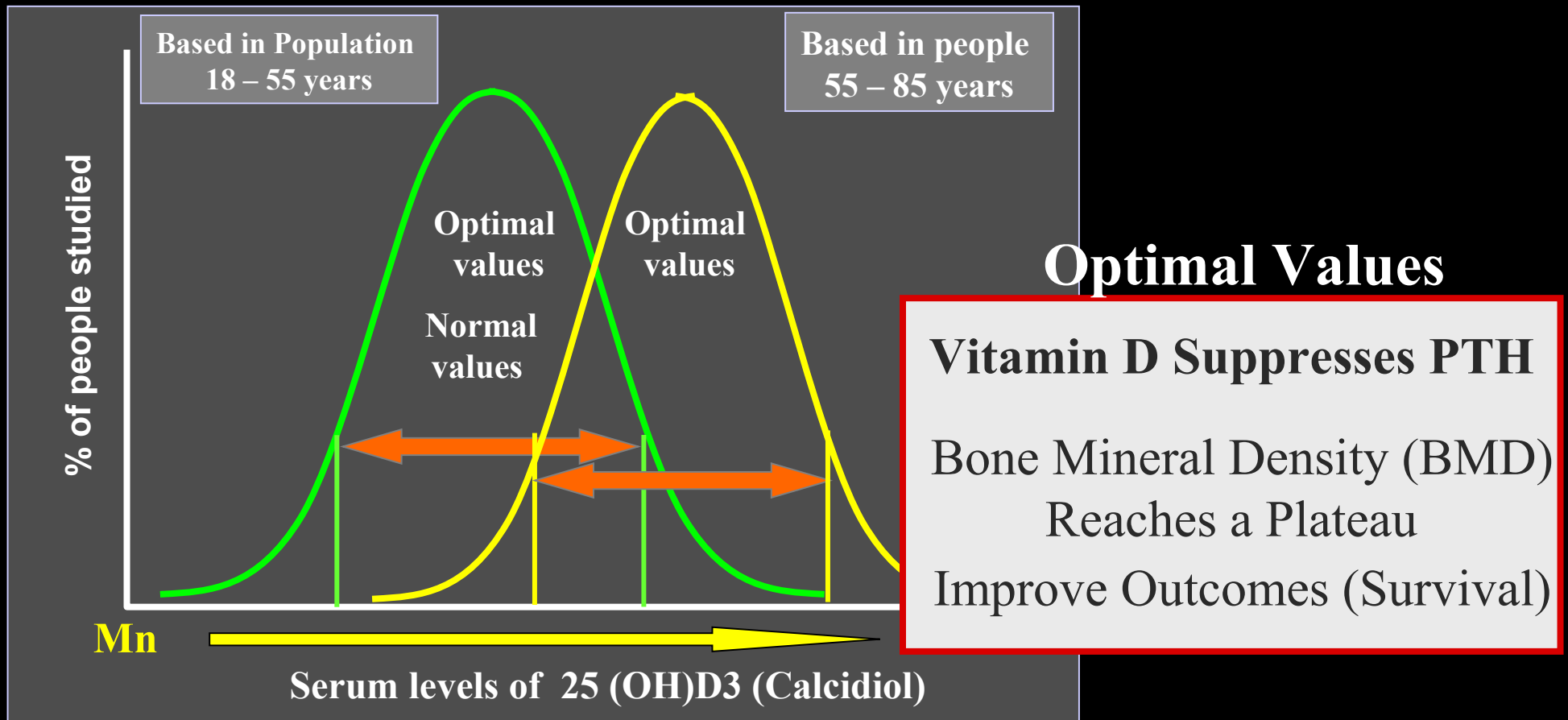
Natalia Carrillo-López¹, Daniel Álvarez-Hernández¹, Ignacio González-Suárez¹, Pablo Román-García¹, Jose M. Valdivielso², José Luis Fernández-Martín¹ and Jorge B. Cannata-Andía¹

¹Bone and Mineral Research Unit, Instituto Reina Sofía de Investigación, Hospital Universitario Central de Asturias, REDinREN del ISCIII, Universidad de Oviedo, Oviedo, Asturias and ²Experimental Nephrology Laboratory, Hospital Universitario Arnau de Vilanova, IRBLLEIDA, REDinREN del ISCIII, Lleida, Spain

❖ Optimal Concentration of VDR Activator -CALCIDIOL-



“Normal values” Statistical Concept Which is NOT Always equal to **“Adequate or Optimal Value”**. Depends on the Population Studied

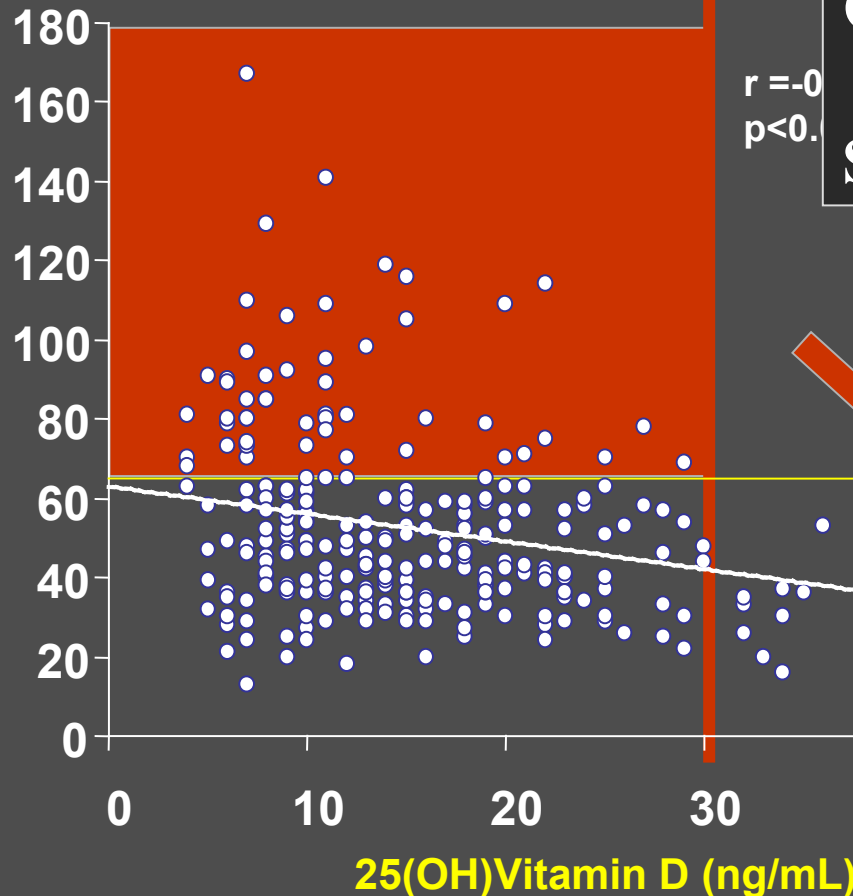


❖ Optimal Concentration of VDR Activator -CALCIDIOL-



Levels of serum (25 OH)D3 and PTH in Random General Population

iPTH (pg mL)



Only Patients with Values Lower than 30-40 ng/mL Developed Secondary Hyperparathyroidism

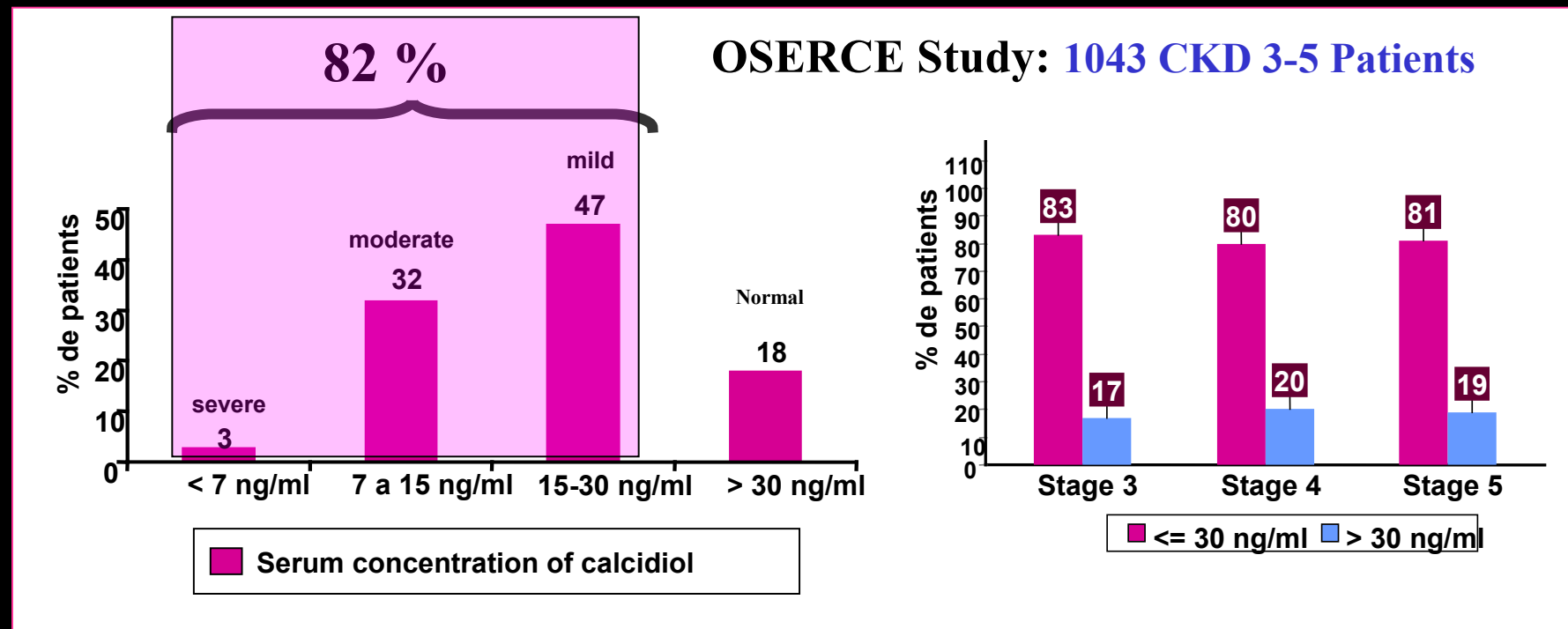
Optimal Values

¿ Es Frecuente el Déficit de 25(OH)D3 En la ERC ?

Niveles Séricos de Calcidiol en CKD 3-5

Se Observó Calcidiol Anormal en Todos los Estadios de ERC

82 % de los Pacientes Tenían Niveles Bajos de Calcidiol (25 OH)D3



25 (OH)D₃ en Pacientes con Transplante Renal

Nephrol Dial Transplant (2006) 21: 2621–2624
doi:10.1093/ndt/gfl201
Advance Access publication 27 April 2006

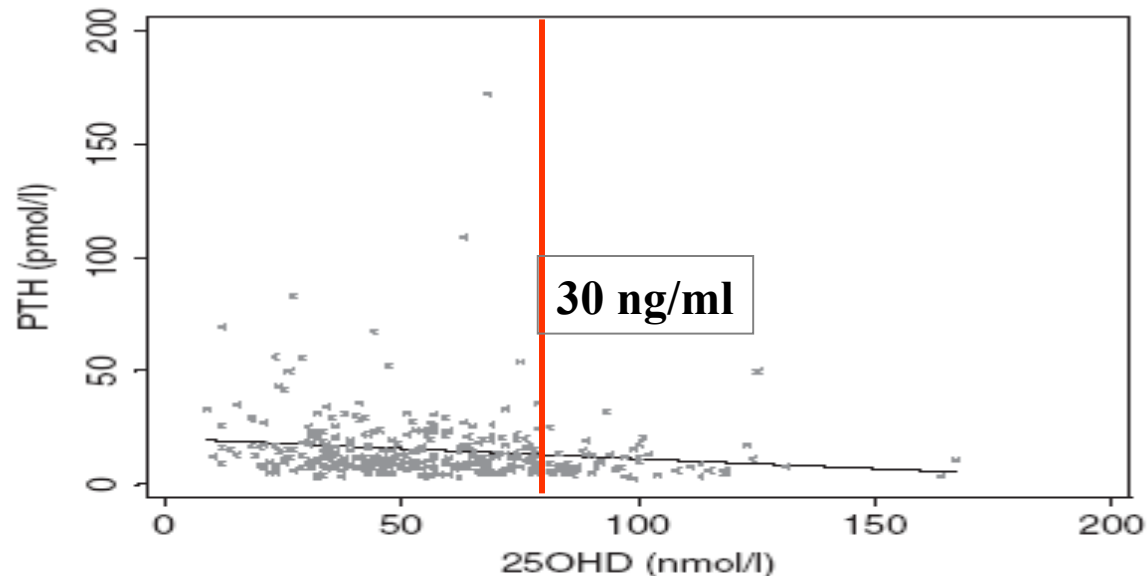
Original Article

NDT
Nephrology Dialysis Transplantation

Renal function and 25-hydroxyvitamin D concentrations predict parathyroid hormone levels in renal transplant patients

Neil C. Boudville^{1,2,*} and Anthony B. Hodsman^{3,4,5,*}

419 Pacientes con Tx Funcionante. **81.5 % Niveles Bajos de 25(OH)D₃**



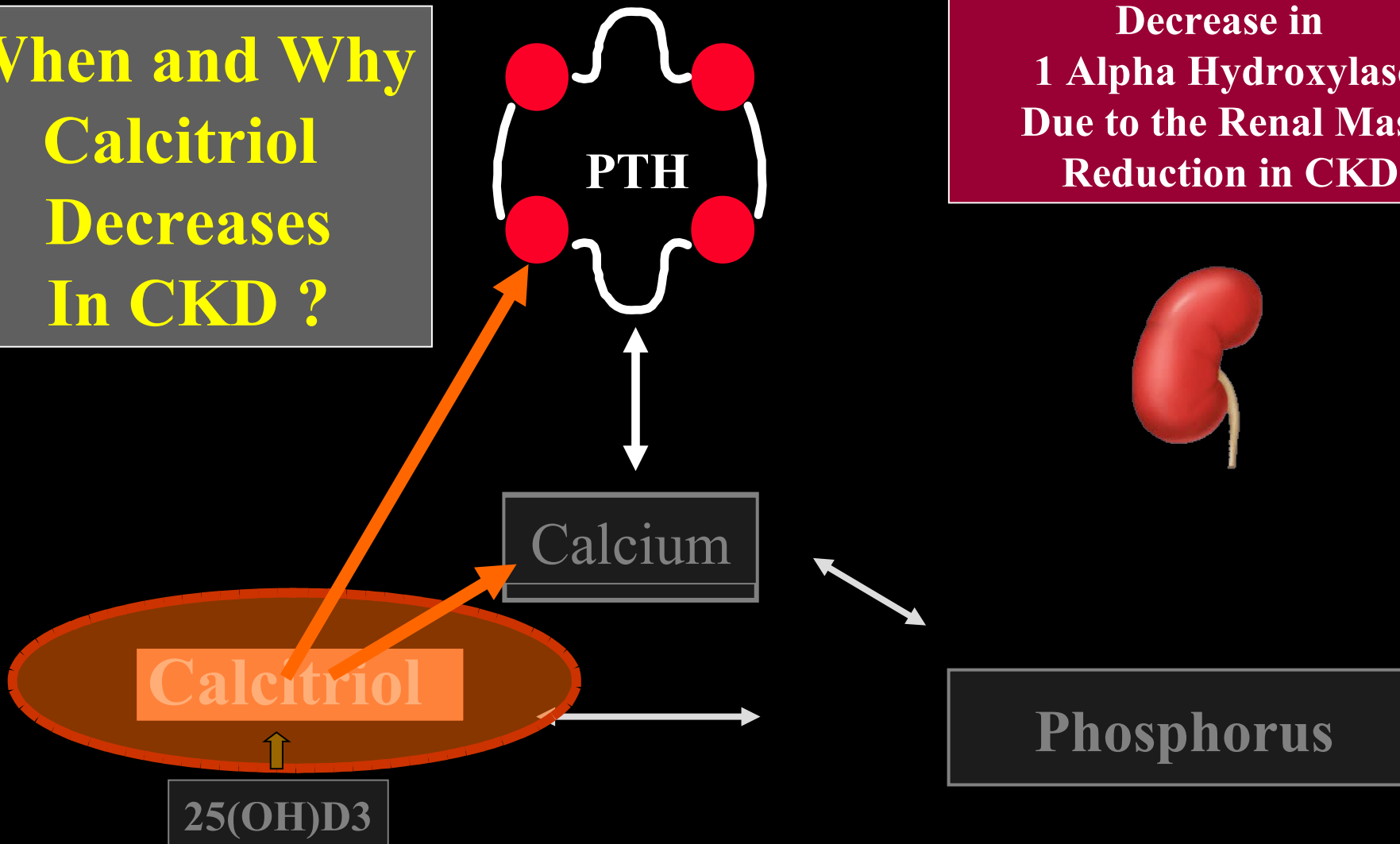
(25(OH)D levels vs PTH levels)

❖ Optimal Concentration of VDR Activator - CALCITRIOL-

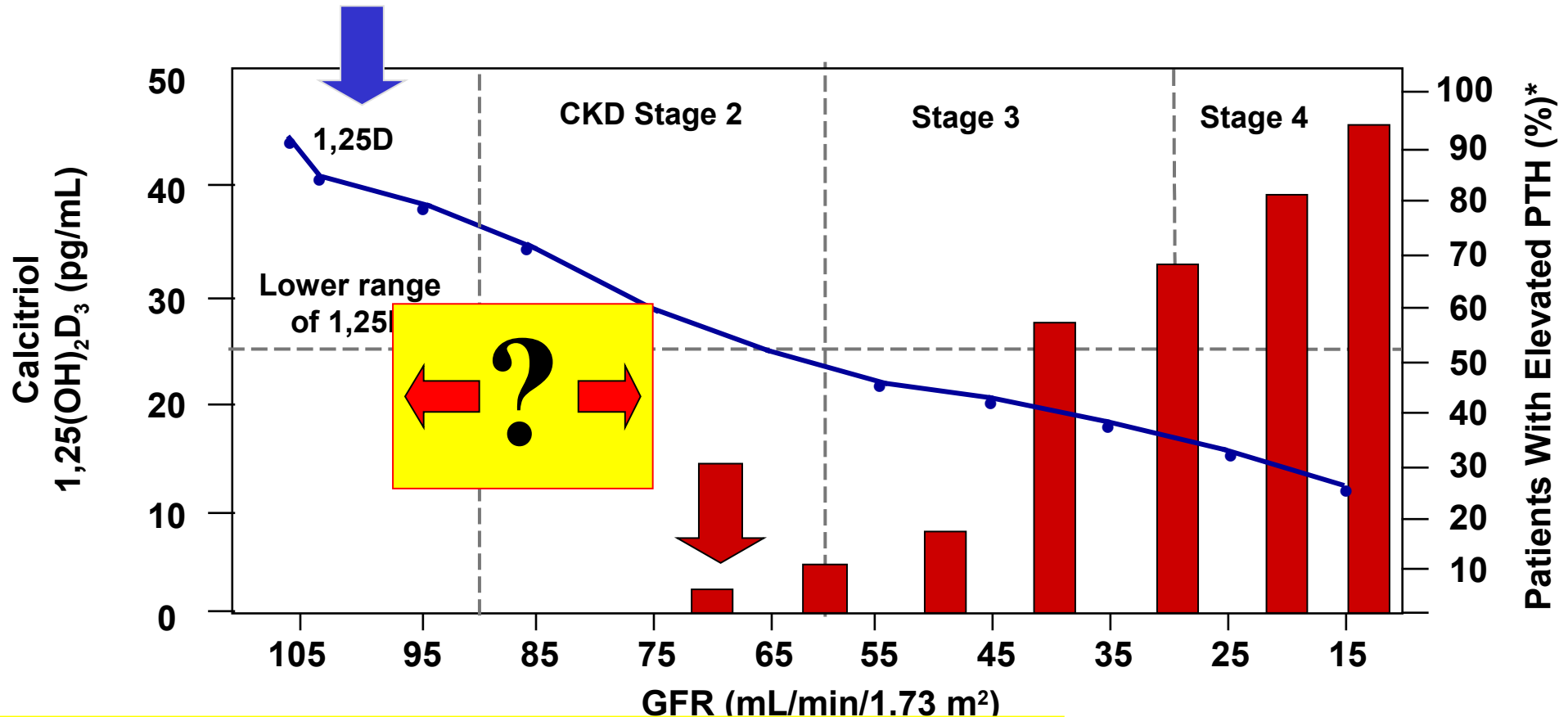


**When and Why
Calcitriol
Decreases
In CKD ?**

**Decrease in
1 Alpha Hydroxylase
Due to the Renal Mass
Reduction in CKD**



Reduction in Serum Calcitriol Levels Begins Early in the Course of CKD



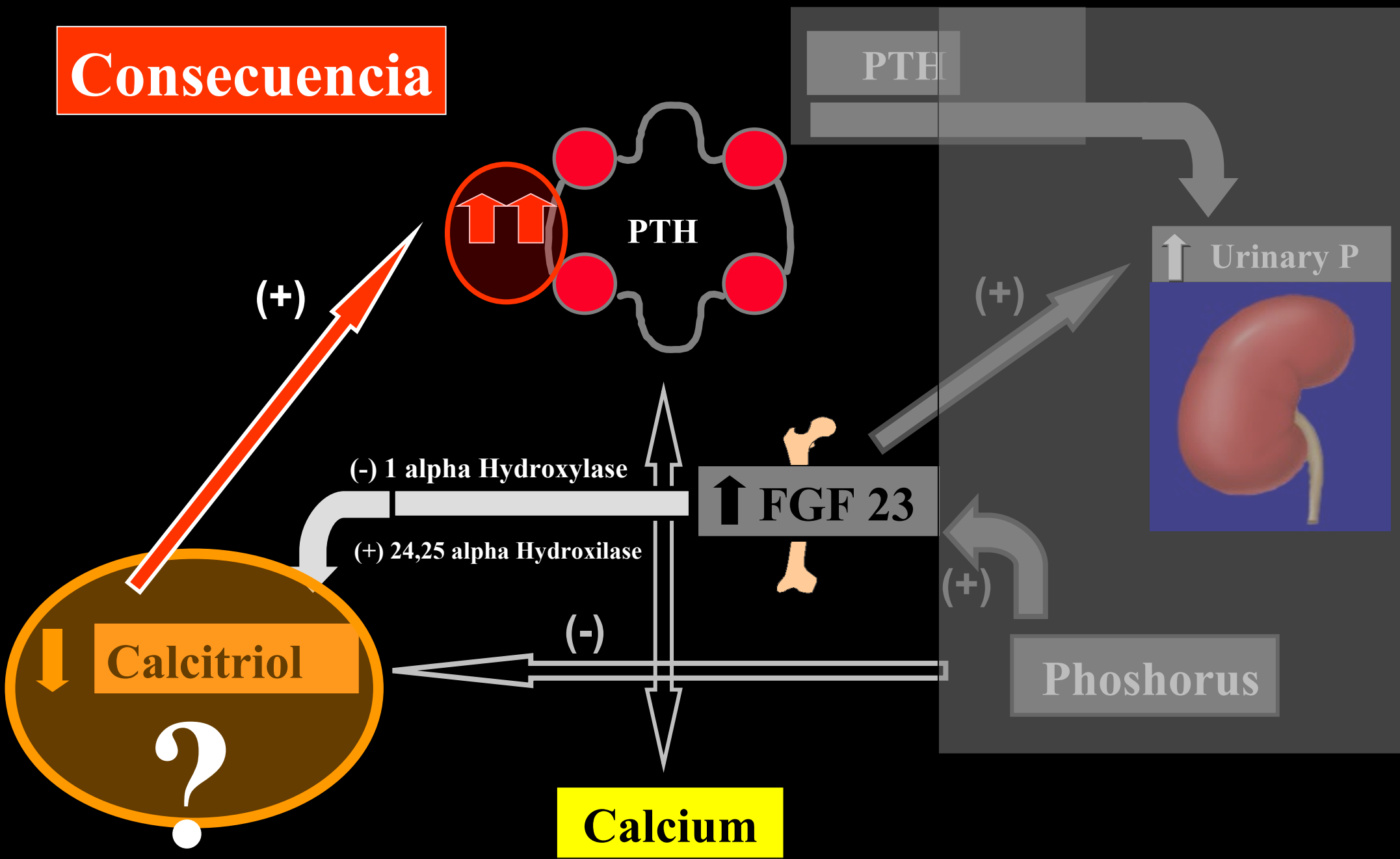
Can We Have other Additional Mechanism Responsible for **Early** Decrease in Calcitriol ?



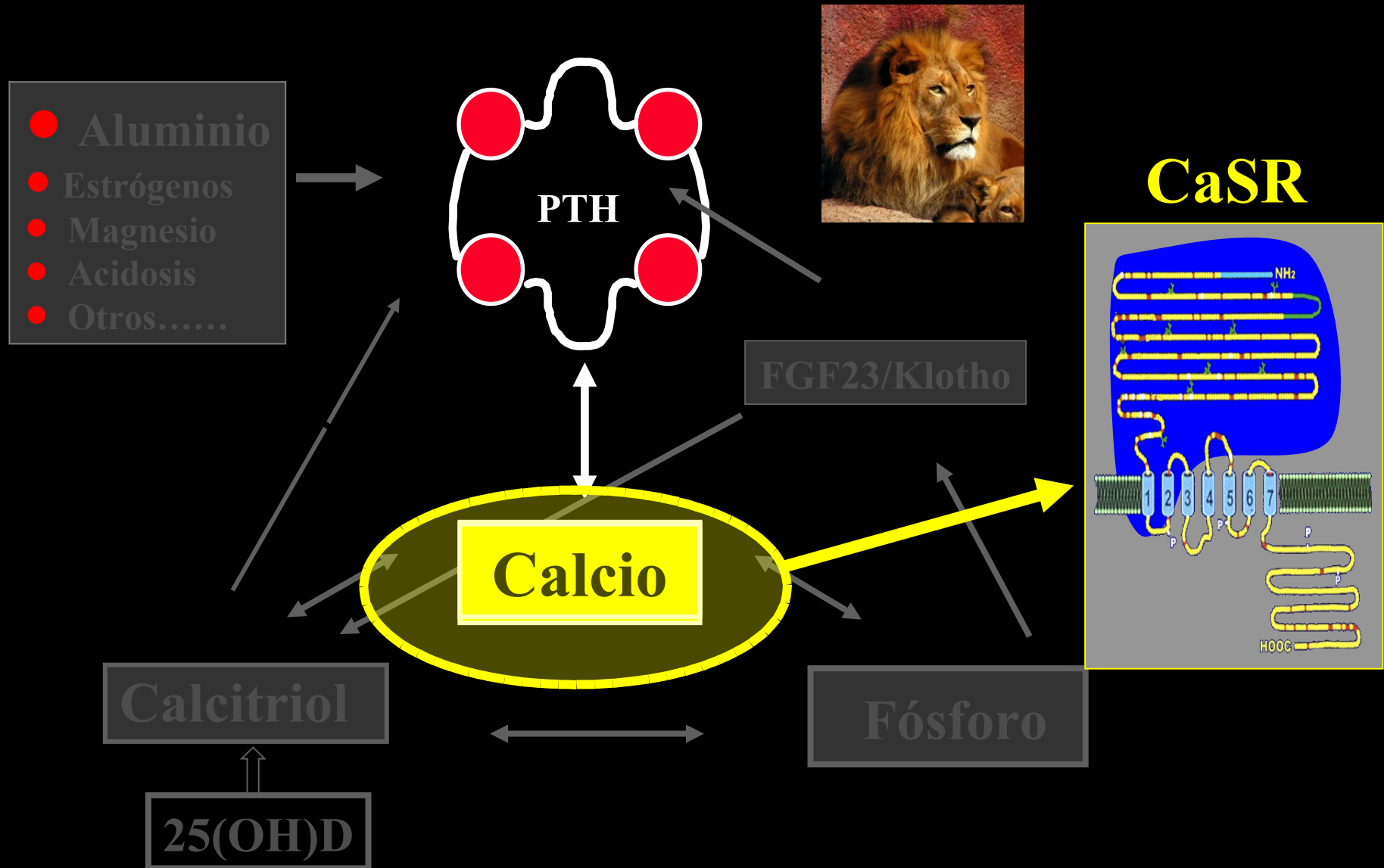
↑ **FGF 23**

A Levin et al KI 2007

Consecuencia



Regulación de la Paratiroides en la ERC



Sensor-Receptor de Calcio (CaSR)

Cloning and characterization of an extracellular Ca^{2+} -sensing receptor from bovine parathyroid

Edward M. Brown*, Gerardo Gamba†‡, Daniela Riccardi†, Michael Lombardi†, Robert Butters*, Olga Kifor*, Adam Sun†‡, Matthias A. Hediger†, Jonathan Lytton† & Steven C. Hebert†

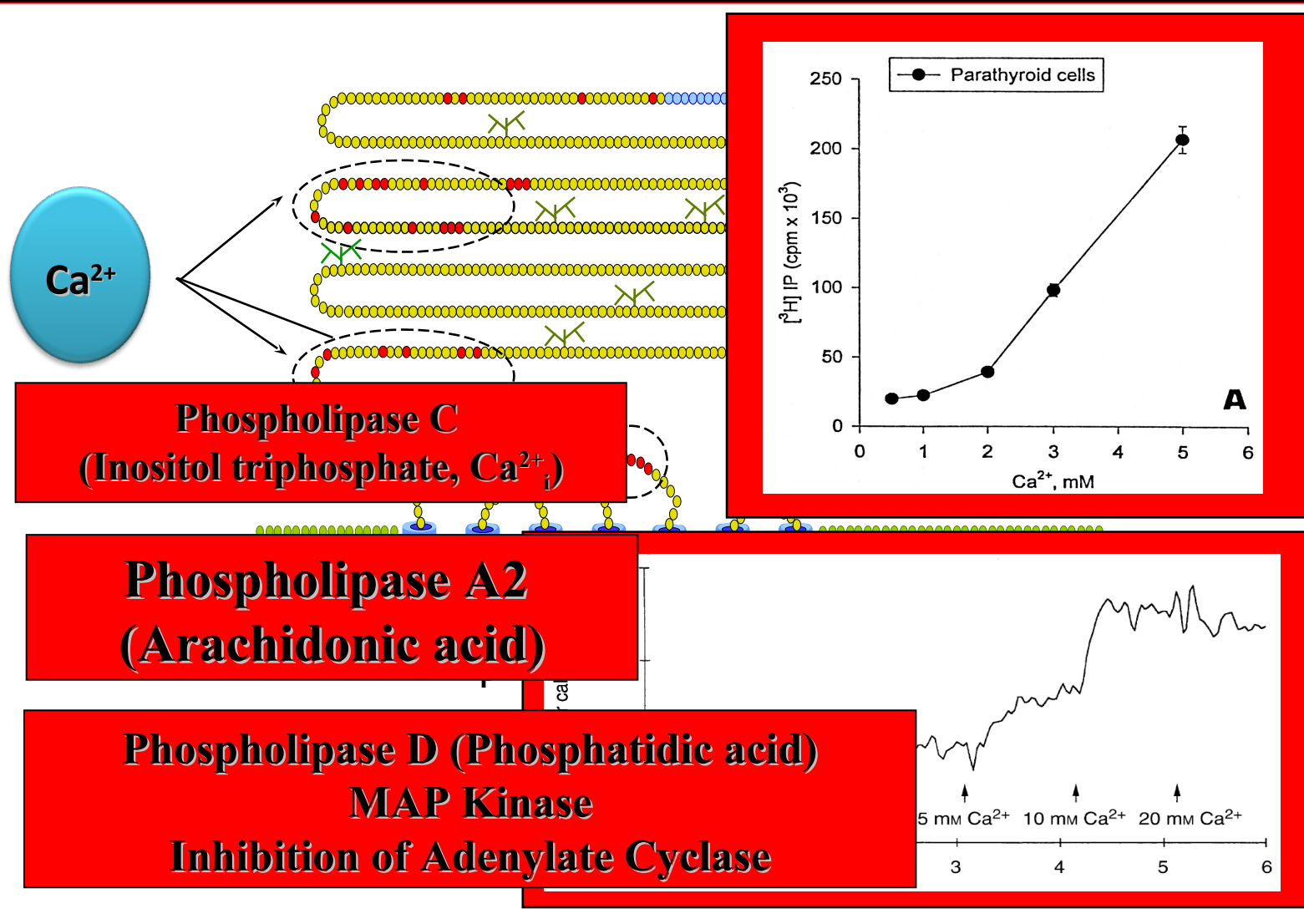
* Endocrine-Hypertension Division; Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA

† Harvard Center for the Study of Kidney Disease, Harvard Medical School and Laboratory of Molecular Physiology and Biophysics, Renal Division, Department of Medicine, Brigham & Women's Hospital, Boston, Massachusetts 02115, USA

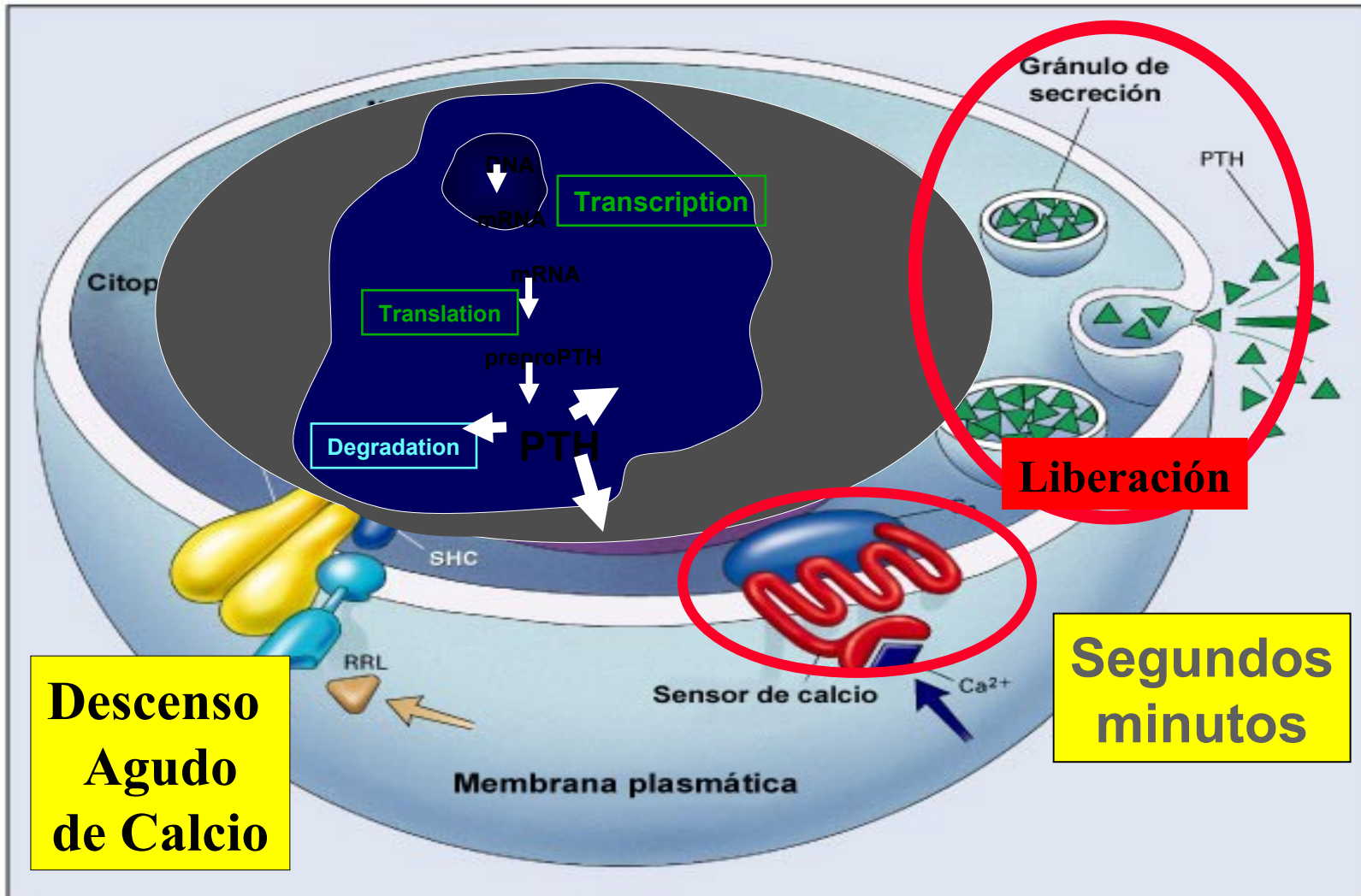
Nature 1993

- **CaSR Discover and Cloned in 1993**
- **G Protein-Coupled Receptor (GPCR)**
- **Cell Surface Receptor**
- **Able to Recognize and Respond to Extracellular Calcium and Others: Al, La, Sr, Ga,**

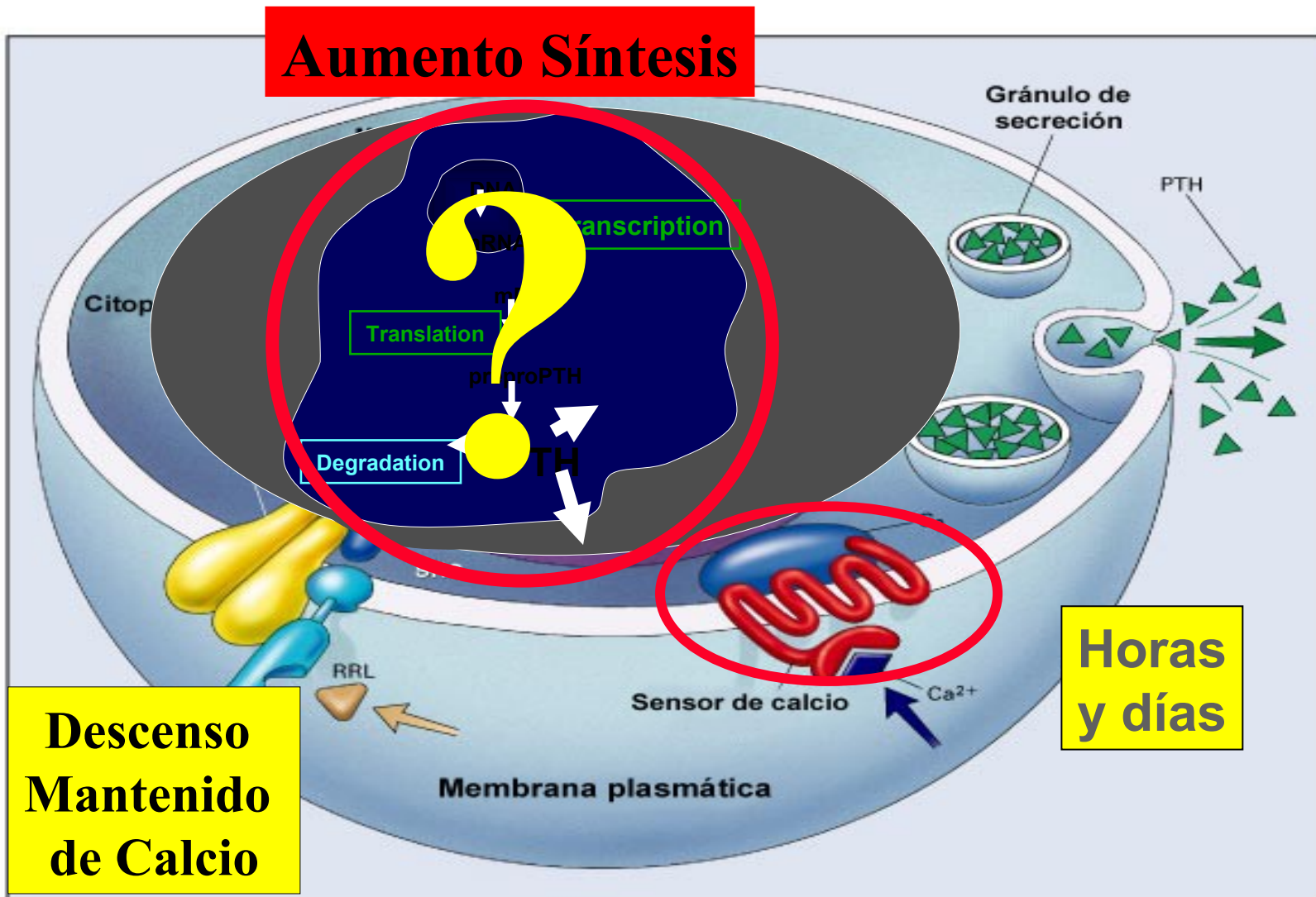
Sensor-Receptor de Calcio (CaSR)



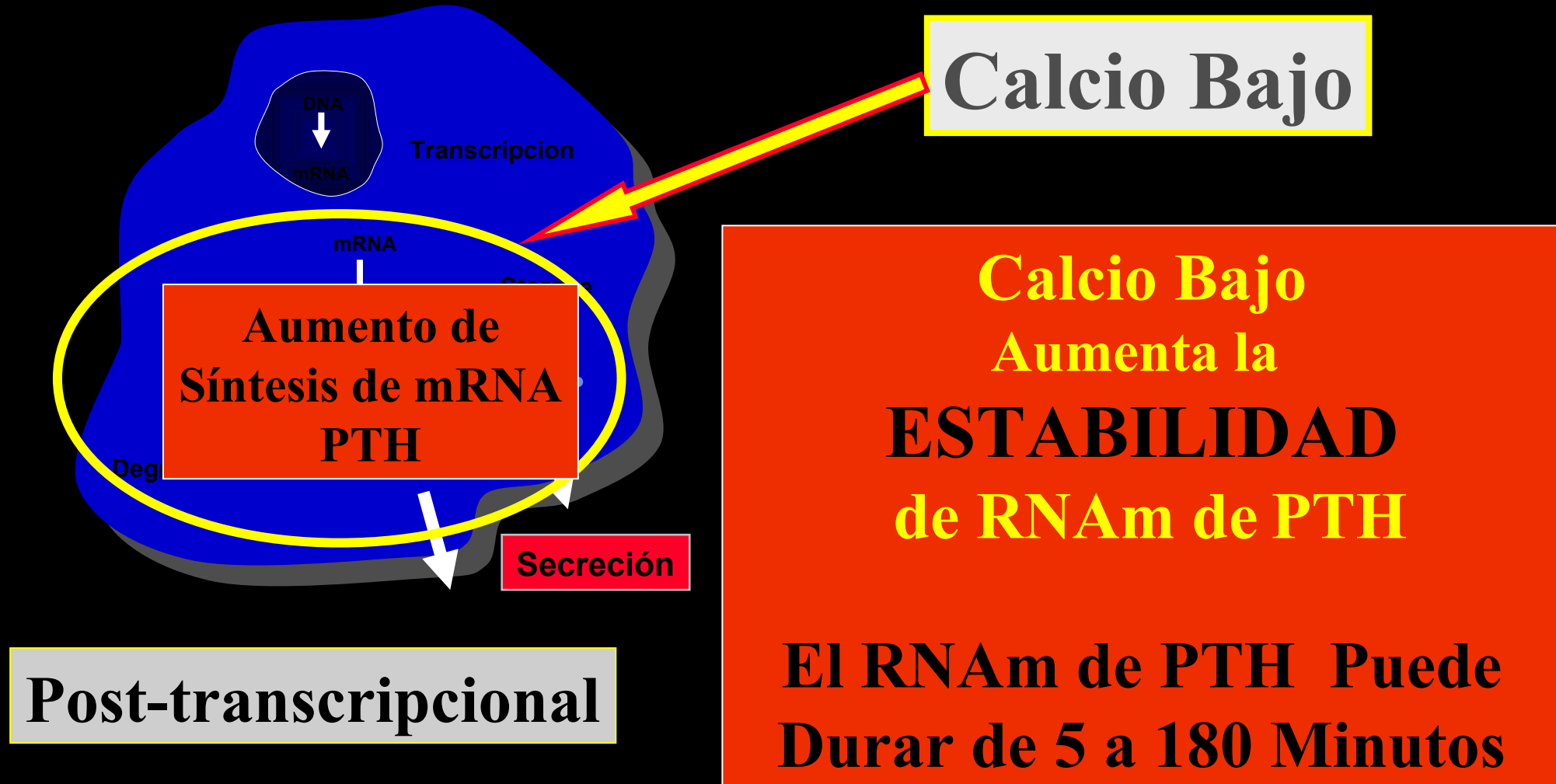
Sensor-Receptor de Calcio (CaSR)



Sensor-Receptor de Calcio (CaSR)

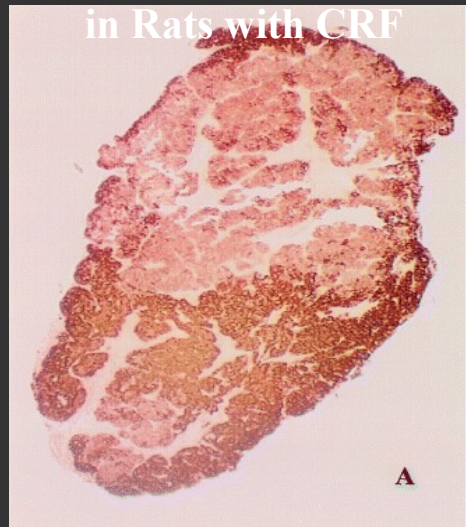


Sensor-Receptor de Calcio (CaSR)



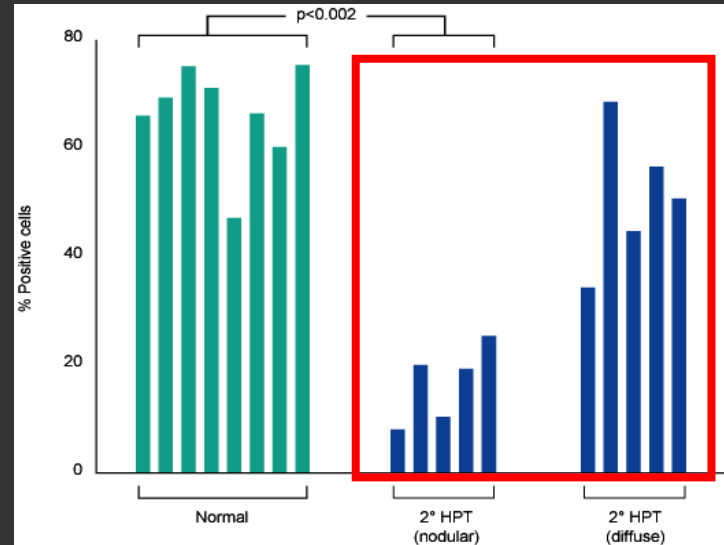
El CaSR en la Insuficiencia Renal Crónica

CaSR Expression



Brown AJ et al. *Kidney Int* 1999;55:1284-1292

CaSR Expression in Patients:

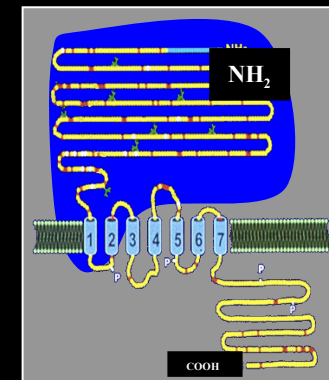


Gogusev J et al. *Kidney Int* 1997;51:328-36.

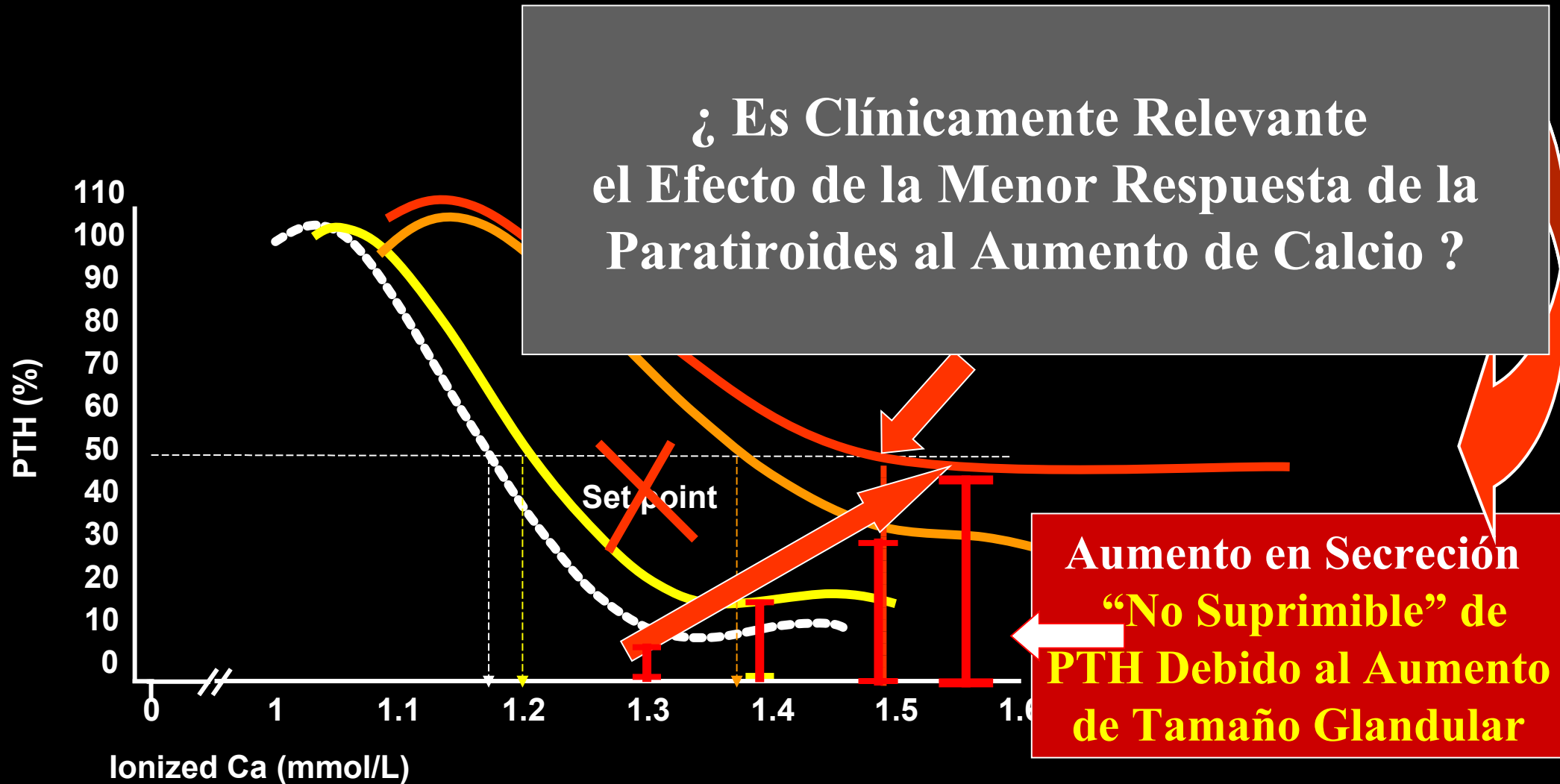
En la ERC hay una Menor
Expresión del CaSR (50-60%)



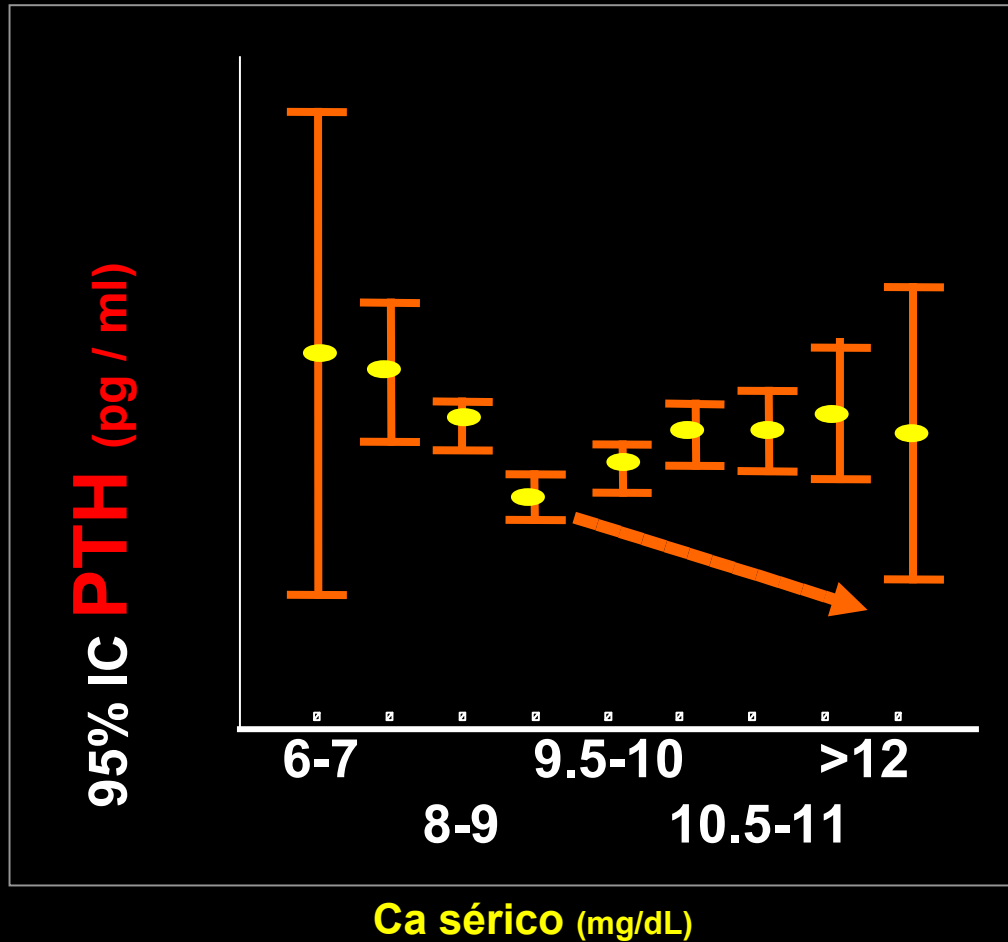
Reducción en Capacidad de Paratiroides
Para Sensar Calcio Adecuadamente



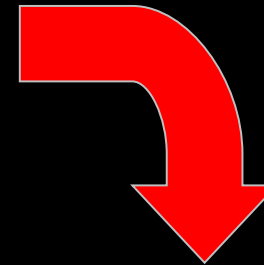
Relación Ca y PTH en la Progresión del Hiperparatiroidismo Secundario



Relación Ca y PTH en la Progresión del Hiperparatiroidismo Secundario



En Pacientes con Hiperparatiroidismo Secundario Avanzado el Incremento de Calcio **NO se Asocia con la Esperada Disminución de Parathormona**



El Incremento de Ca Tiene Influencia Sobre la Evolución de los Pacientes con ERC

Riesgo Relativo de Mortalidad Según Niveles de Calcio



Nephrol Dial Transplant (2010) 1 of 10
doi: 10.1093/ndt/gfq304

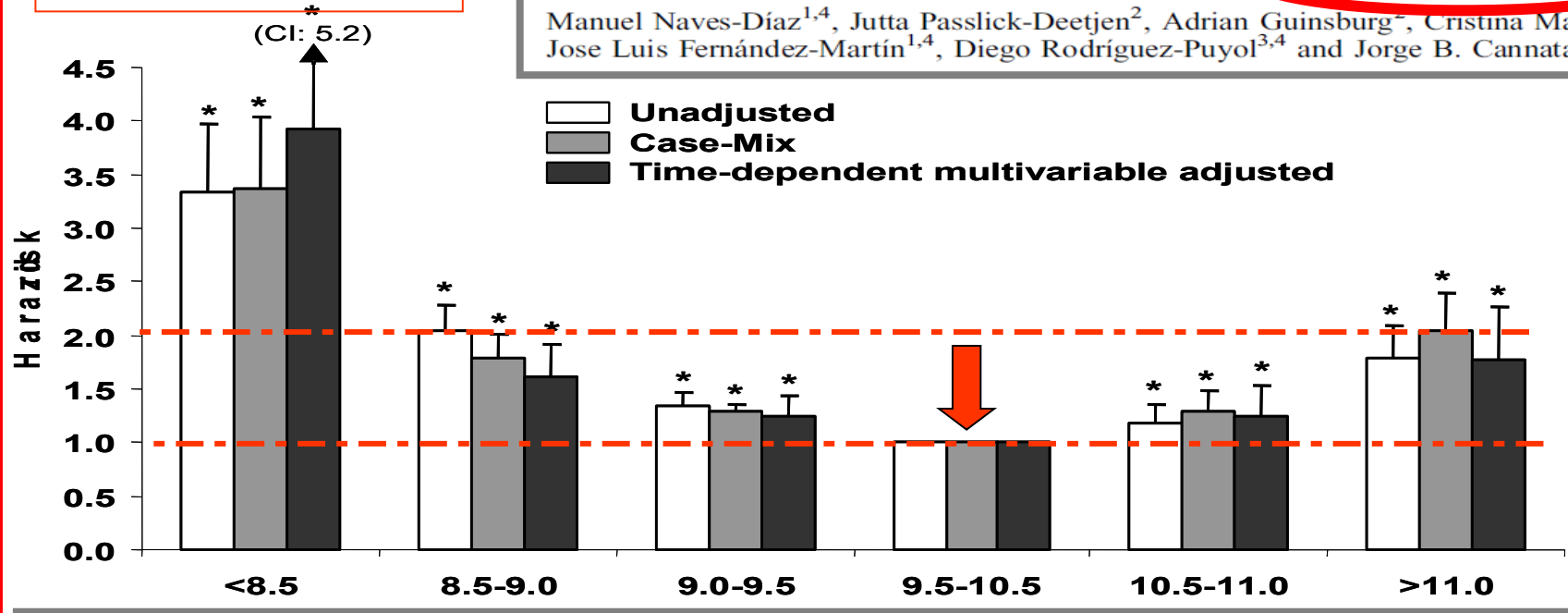
Original Article

NDT

29 Pacientes en HD
6 Países de Sudamérica

Calcium, phosphorus, PTH and death rates in a large sample of dialysis patients from Latin America **The CORES Study**

Manuel Naves-Díaz^{1,4}, Jutta Passlick-Deetjen², Adrian Guinsburg³, Cristina Marelli², Jose Luis Fernández-Martín^{1,4}, Diego Rodríguez-Puyol^{3,4} and Jorge B. Cannata-Andía^{1,4}



20%

Nephrol Dial Transplant (2010) 1 of 8
doi: 10.1093/ndt/gfq219

Original Article

NDT

Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population

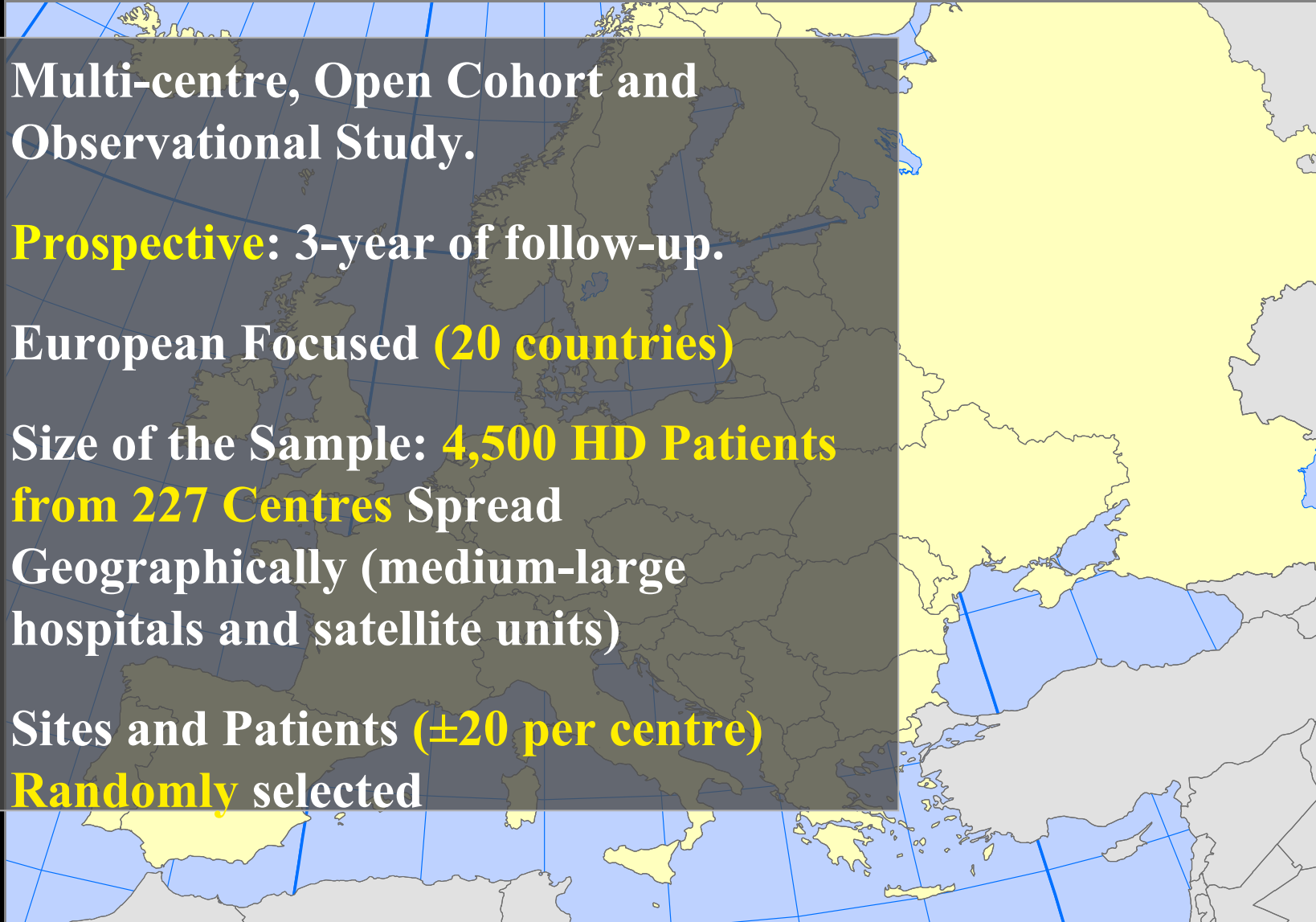
Jürgen Floege¹, Joseph Kim², Elizabeth Ireland², Charles Chazot³, Tilman Drueke⁴, Angel de Francisco⁵, Florian Kronenberg⁶, Daniele Marcelli⁷, Jutta Passlick-Deetjen⁷, Guntram Schernthaner⁸, Bruno Fouqueray⁹, David C. Wheeler¹⁰ and on behalf of the ARO Investigators



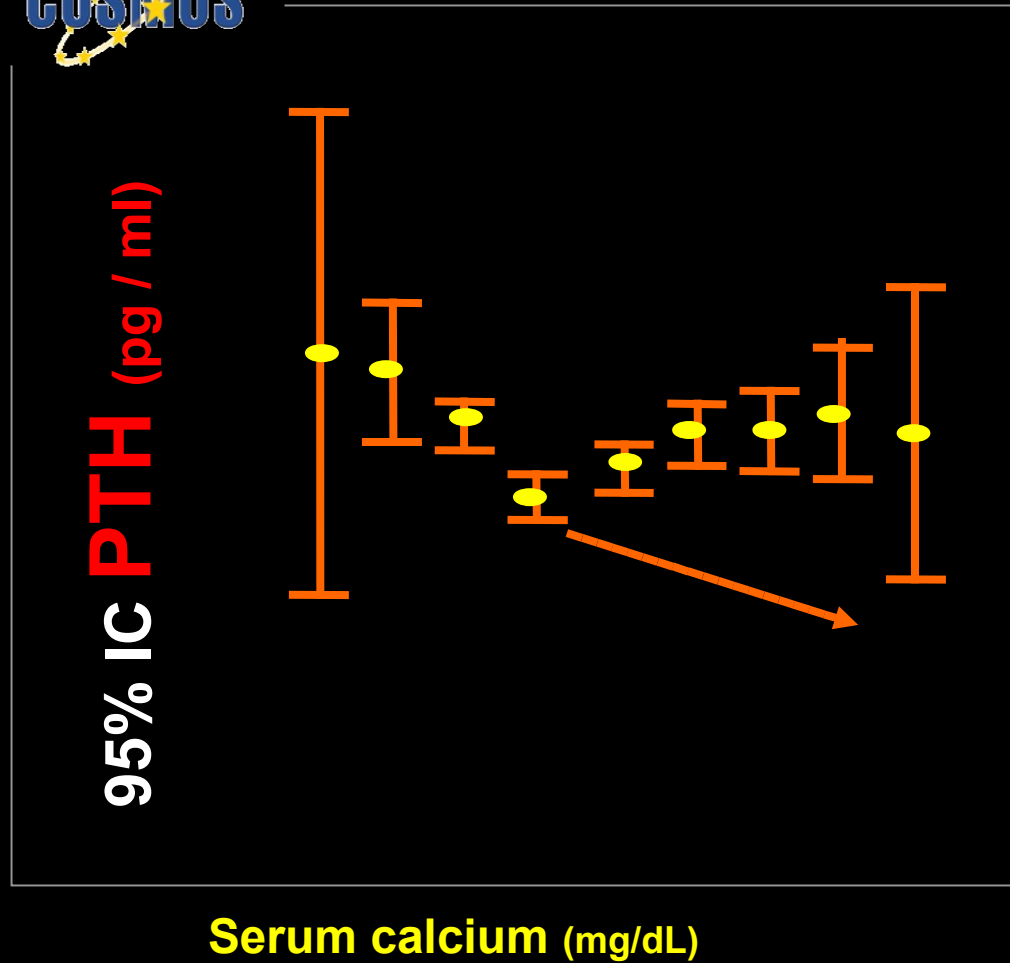


COSMOS: Una Fotografía del Escenario Europeo en CKD-MBD

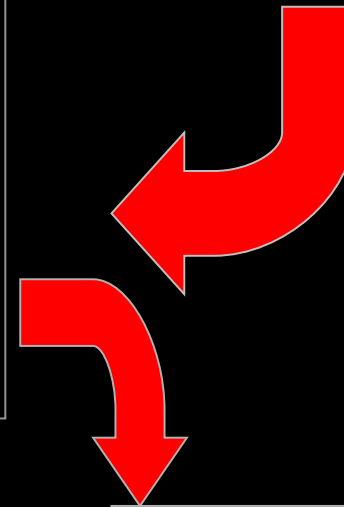
- Multi-centre, Open Cohort and Observational Study.
- **Prospective**: 3-year of follow-up.
- European Focused (**20 countries**)
- Size of the Sample: **4,500 HD Patients from 227 Centres** Spread Geographically (medium-large hospitals and satellite units)
- Sites and Patients (**± 20 per centre**) **Randomly** selected



Progresión del Hiperparatiroidismo Secundario y Respuesta al Ca



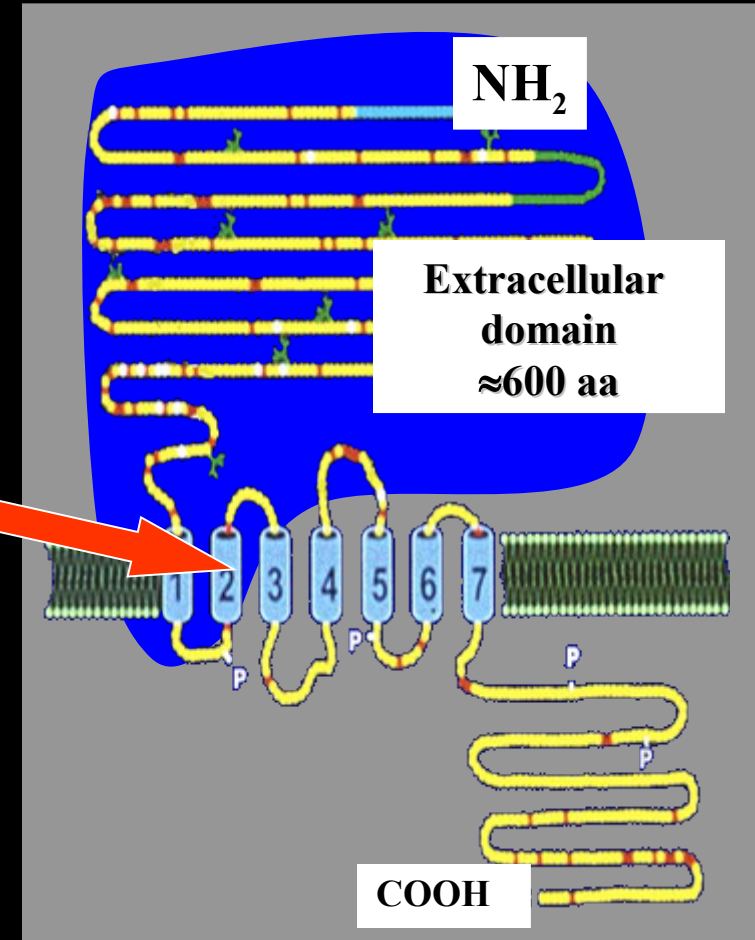
**Podemos Mejorar
La Respuesta de la
Glándula Paratiroides
al Calcio**



Calcimiméticos

Calcimiméticos: ¿ Dónde y Cómo Actúan ?

- Calcimiméticos Interaccionan con el CaSR Pero se Unen al CaSR en un **Lugar Diferente** al que lo Hace el Calcio
 - Los Calcimiméticos Cambian la Configuración Espacial del CaSR
- Consecuencias del Efecto de Calcimiméticos**



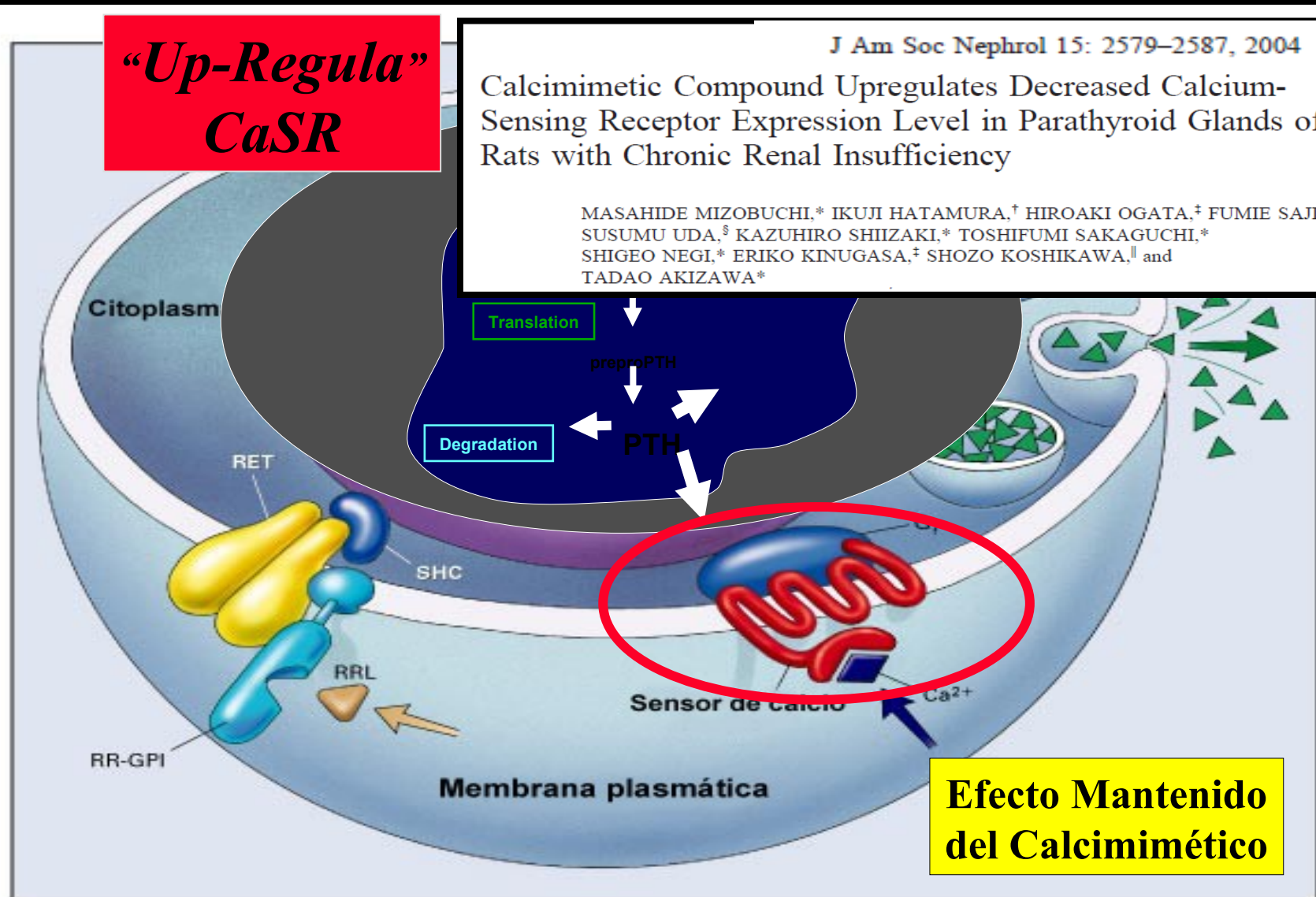
Calcimiméticos: ¿ Dónde y Cómo Actúan ?

**“Up-Regula”
CaSR**

J Am Soc Nephrol 15: 2579–2587, 2004

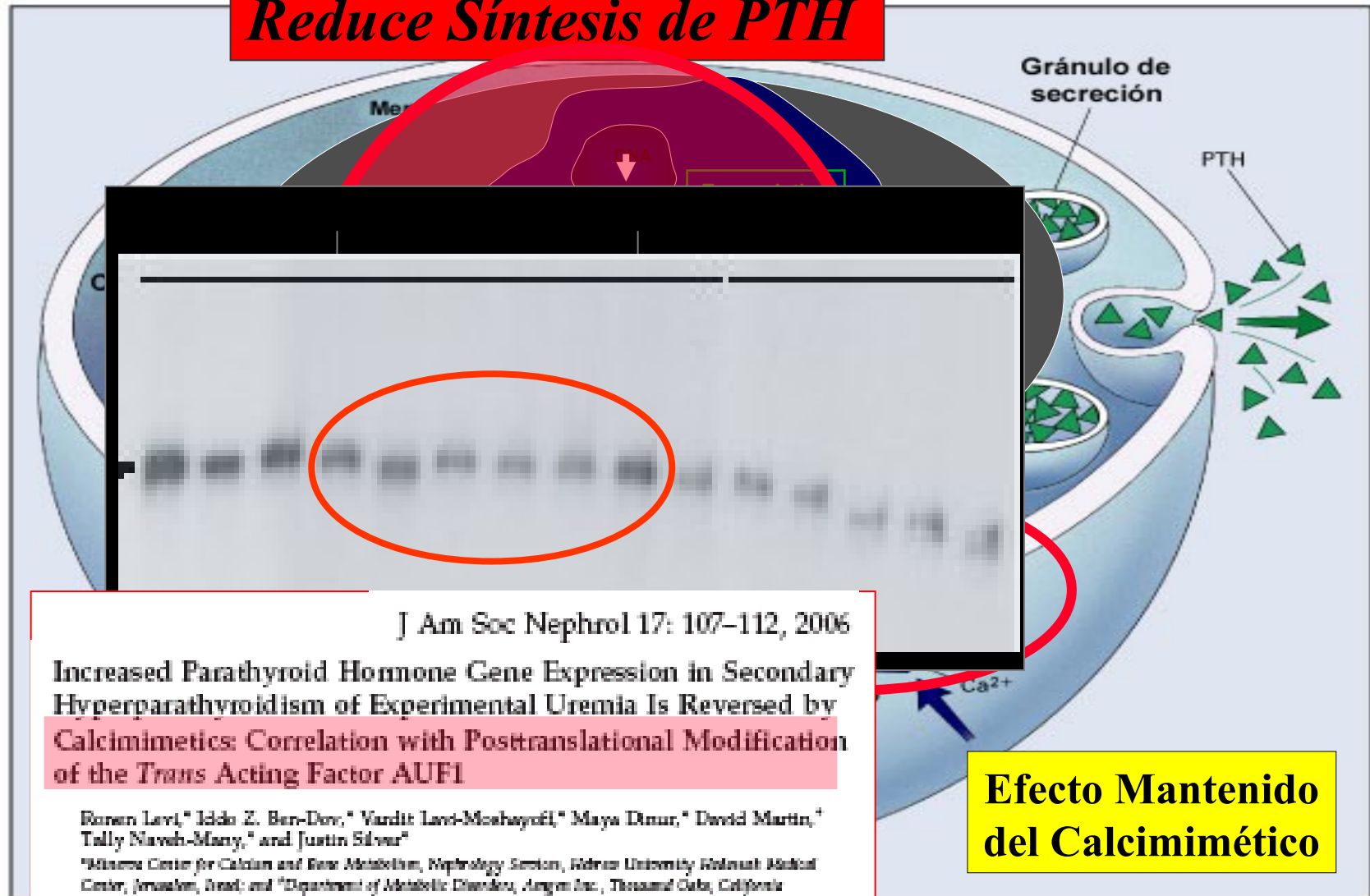
Calcimimetic Compound Upregulates Decreased Calcium-Sensing Receptor Expression Level in Parathyroid Glands of Rats with Chronic Renal Insufficiency

MASAHIDE MIZOBUCHI,* IKUJI HATAMURA,† HIROAKI OGATA,‡ FUMIE SAJI,* SUSUMU UDA,§ KAZUHIRO SHIIZAKI,* TOSHIFUMI SAKAGUCHI,* SHIGEO NEGI,* ERIKO KINUGASA,‡ SHOZO KOSHIKAWA,|| and TADAO AKIZAWA*



Calcimiméticos: ¿ Dónde y Cómo Actúan ?

Reduce Síntesis de PTH



J Am Soc Nephrol 17: 107-112, 2006

Increased Parathyroid Hormone Gene Expression in Secondary Hyperparathyroidism of Experimental Uremia Is Reversed by Calcimimetics: Correlation with Posttranslational Modification of the Trans Acting Factor AUF1

Ronen Levi,* Iddo Z. Ben-Dov,* Yudit Levi-Moshayoff,* Maya Dinur,* David Martin,* Tally Naveh-Manny,* and Justin Silver*

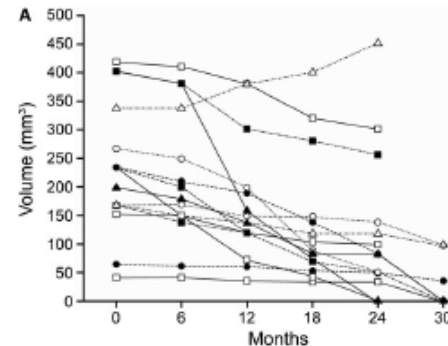
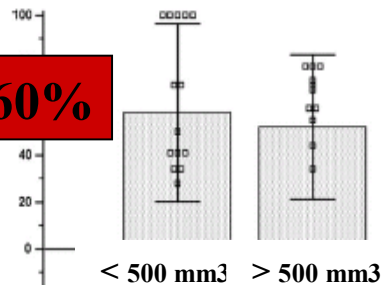
*Minerva Center for Calcium and Bone Metabolism, Nephrology Section, Hadassah University Hospital Medical Center, Jerusalem, Israel; and *Department of Metabolic Disorders, Amgen Inc., Thousand Oaks, California

Calcimiméticos: ¿ Dónde y Cómo Actúan ?

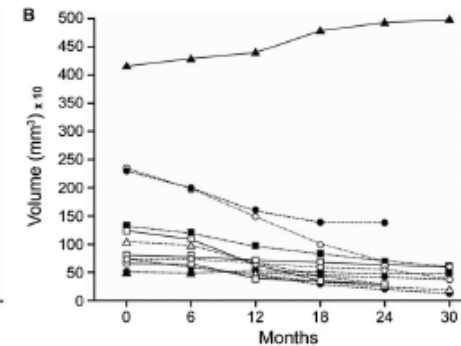
Disminuye Tamaño Glandular

% Reduction

60%



Volume Change Glands <500 mm³ After Cinacalcet



Volume Change Glands >500 mm³ After Cinacalcet

Long-term treatment with cinacalcet and conventional therapy reduces parathyroid hyperplasia in severe secondary hyperparathyroidism

Mario Meola¹, Ilaria Petrucci² and Giuliano Barsotti²

Nephrol Dial Transplant (2009) 1-8

¹S. Anna School of Advanced Studies, Nephrology and Dialysis Unit, Department of Internal Medicine, University of Pisa, Italy and

²Nephrology and Dialysis Unit, Department of Internal Medicine, University of Pisa, Italy

Efecto Mantenido del Calcimimético

Calcimiméticos: ¿ Dónde y Cómo Actúan ?

Disminuye Tamaño Glandular

Clin J Am Soc Nephrol 5: 2305–2314, 2010

Cinacalcet Effectively Reduces Parathyroid Hormone Secretion and Gland Volume Regardless of Pretreatment Gland Size in Patients with Secondary Hyperparathyroidism

Hirota Komaba,^{*,†} Shohei Nakanishi,[‡] Akira Fujimori,[§] Motoko Tanaka,^{||} Jeongsoo Shin,[¶] Koji Shibuya,^{**} Masato Nishioka,^{***††} Hirohito Hasegawa,^{‡‡} Takeshi Kurosawa,^{§§} and Masafumi Fukagawa^{*†}

Nephrol Dial Transplant (2007) 22: 1828–1839
doi: 10.1093/ndt/gfm177
Advance Access publication 20 April 2007

Can calcimimetics inhibit parathyroid hyperplasia? Evidence from preclinical studies

Tilman Drueke¹, David Martin² and Mariano Rodriguez³

NDT
Nephrology Dialysis Transplantation

NDT Advance Access published December 22, 2008

Regression of parathyroid hyperplasia by calcimimetics—fact or illusion?

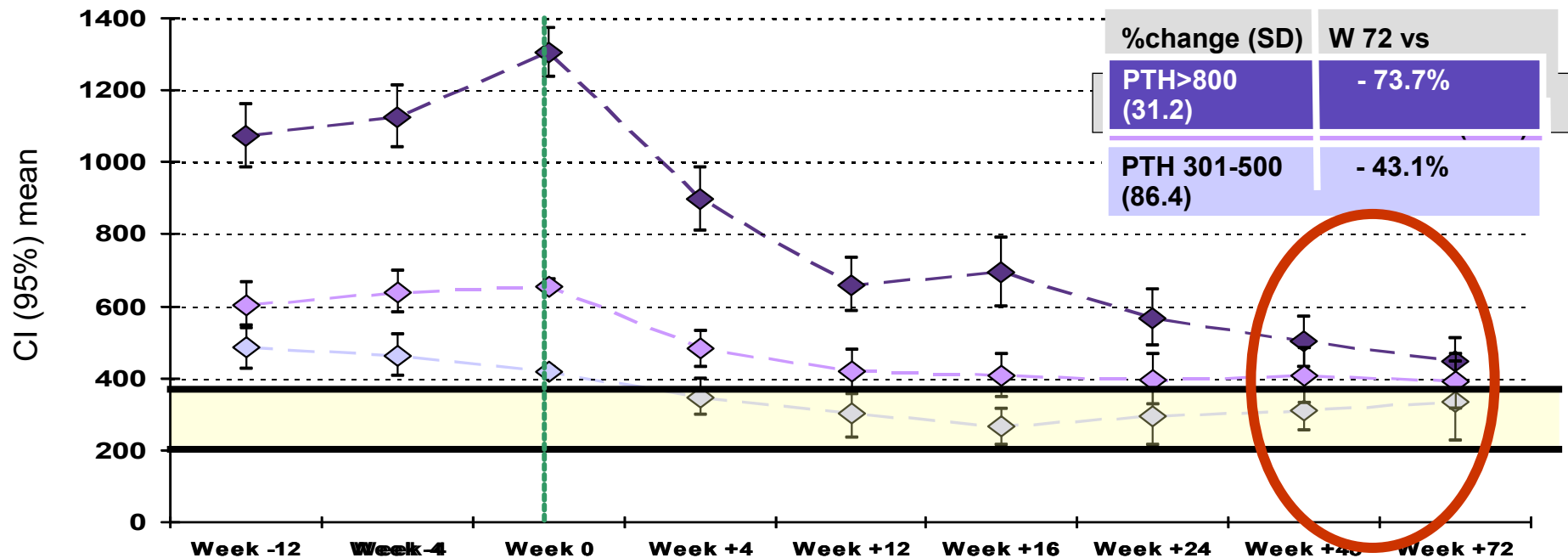
Hirota Komaba and Masafumi Fukagawa

NDT
Nephrology Dialysis Transplantation

Control del Hiperparatiroidismo Secundario Leve, Moderado y Severo con Calcimiméticos (REHISET)

REHISET
ESTUDIO

iPTH evolution according SHPT severity



72 Weeks of Follow-up in Real Practice (Spanish Multicentre Study)

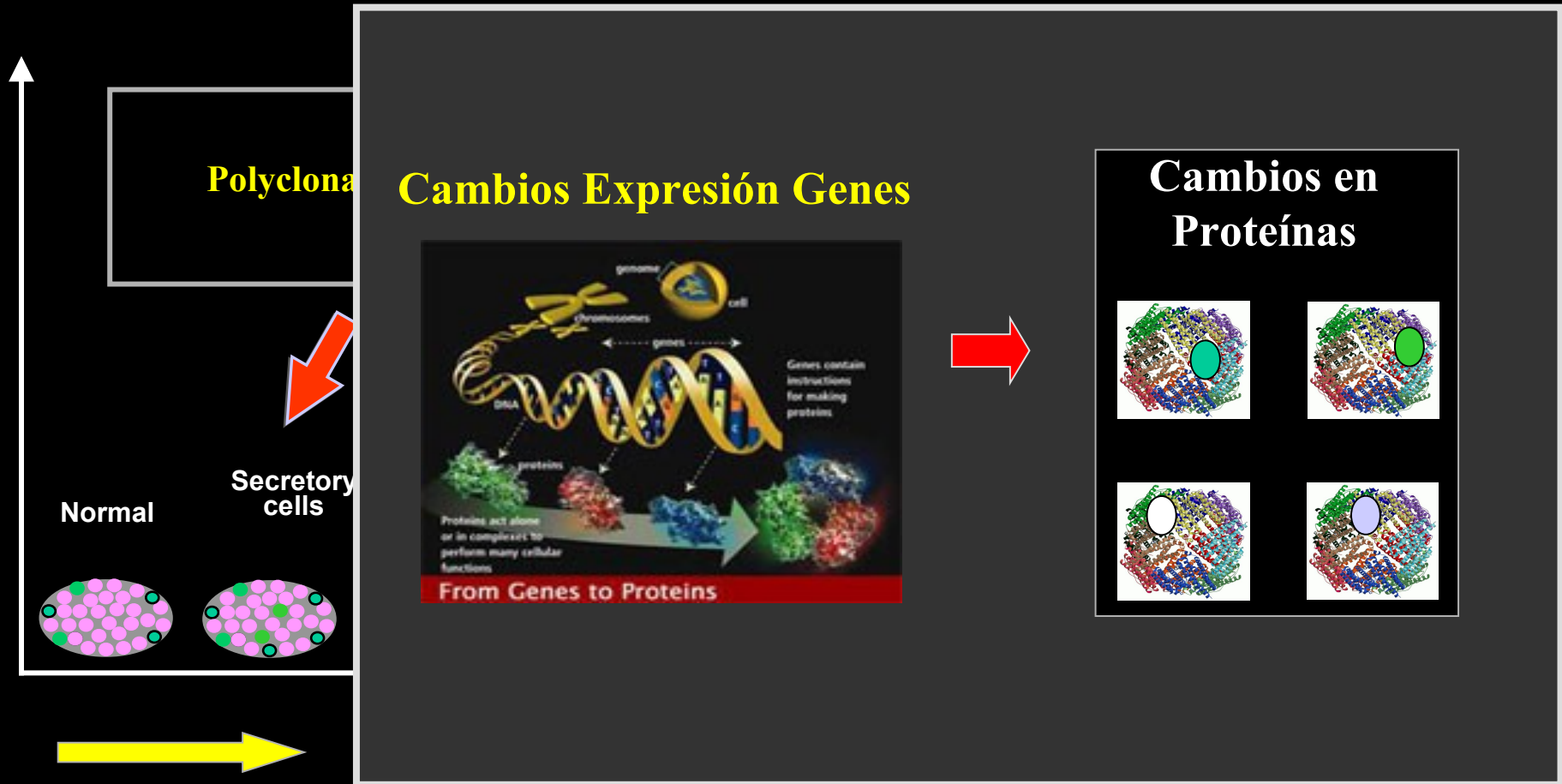
Etiopatogenia y Manejo de las Alteraciones del Metabolismo Óseo y Mineral en la ERC:

- **Aspectos Generales y Básicos del Metabolismo Óseo y Mineral en la ERC**
- **Manejo del Hiperparatiroidismo Secundario de la ERC: Aspectos Fisiopatológicos, Clínicos, Epidemiológicos y Evolutivos**
 - * **Papel del Fósforo Y FGF-23**
 - * **Papel del Metabolismo de la Vitamina D**
 - * **Papel del Calcio y de los Calcimiméticos**
- **Alteraciones Moleculares del Hiperparatiroidismo Secundario Severo**

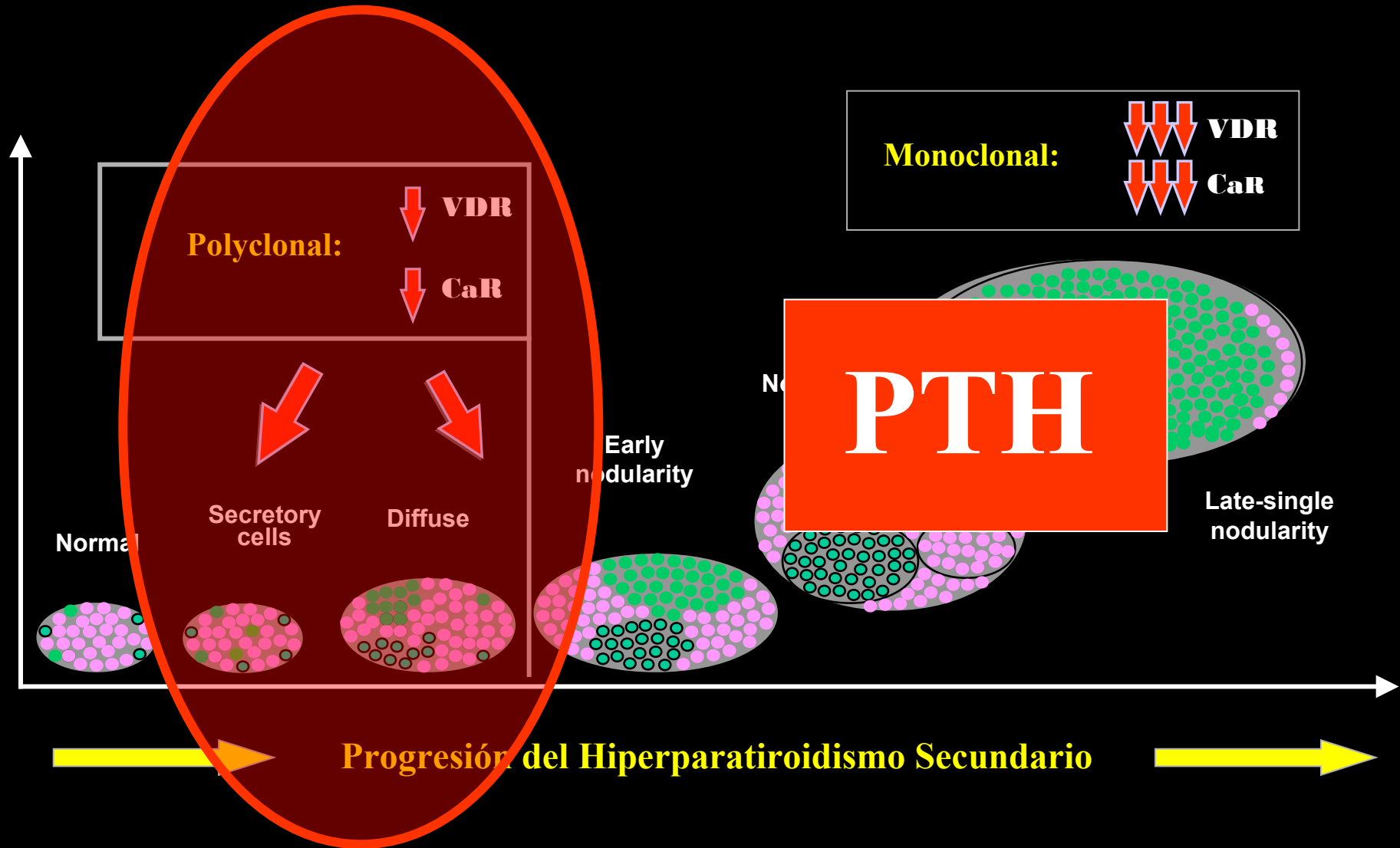
Progresión del Hiperparatiroidismo Secundario



Progresión del Hiperparatiroidismo Secundario



Progresión del Hiperparatiroidismo Secundario



Hiperparatiroidismo Secundario : Patogénesis, Implicaciones Clínicas y Posibilidades Terapéuticas

- Aspectos Generales y Básicos del Metabolismo Óseo y Mineral en la ERC
- Manejo del Hiperparatiroidismo Secundario de la ERC: Aspectos Fisiopatológicos, Clínicos, Epidemiológicos y Evolutivos
 - * Papel del Fósforo y FGF-23
 - * Papel del Metabolismo de la Vitamina D
 - * Papel del Calcio y de los Calcimiméticos
- Alteraciones Moleculares del Hiperparatiroidismo Secundario Severo