29. Fisiopatologia del ricambio del calcio e del fosforo

III edizione ebook

Luigi Barbieri

(vedi singoli sottocapitoli)

29. Fisiopatologia del ricambio del calcio e del fosforo.....909
29.1. Fisiologia dell'omeostasi del calcio 911
29.1.1. Funzioni del calcio.....911
29.1.2. Turnover del calcio.....912
29.1.3. Ormoni che regolano la calcemia.....913
29.1.4. Controllo ormonale dell'omeostasi del calcio e del fosforo.....914
29.2. Paratormone 915
29.2.1. Attività renali del paratormone.....915
29.2.2. Azioni sullo scheletro del paratormone.....915
29.3. La vitamina D 916
29.3.1. Regolazione della produzione della vitamina D.....916
29.3.2. Attività della vitamina D.....917
29.3.3. Correlazione tra metabolismo della vitamina D e suoi effetti principali...918
29.4. Altri ormoni 919
29.4.1. Peptide correlato al paratormone.....919
29.4.2. Calcitonina.....919
29.5. Alterazioni della calcemia 920
29.5.1. Iper-calcemia.....920
29.5.2. Patologie da iper-calcemia.....921
29.5.3. Ipo-calcemia.....922
29.6. Fisiopatologia del ricambio osseo di calcio 923
29.6.1. Mediatori del riassorbimento osseo.....923
29.6.2. Implicazioni cliniche delle alterazioni dell'omeostasi dell'osso e del calcio

.....924
29.6.3. Iper-paratiroidismo: alterazioni nel ricambio di minerali ossei.....925
29.6.4. Calcio e fattori di crescita.....926
29.6.5. Calcio e malattie granulomatose.....927
29.7. Patologia ortopedica 928
29.7.1. Fisiologia dell'osso.....928
29.7.2. Fattori coinvolti nella regolazione del ricambio osseo.....929
29.7.3. Malattie metaboliche dell'osso.....930
29.7.4. Osteoporosi.....931
29.7.5. Osteoporosi e densitometria ossea.....932
29.8. Fosforo 933
29.8.1. Funzioni del fosfato.....933
29.8.2. Regolazione del fosfato extra-cellulare.....934
29.8.3. Regolazione della secrezione renale di fosfato.....935
29.9. Principali fonti utilizzate 936

29.1. Fisiologia dell'omeostasi del calcio

29.1.1. Funzioni del calcio

☞ La concentrazione del calcio nel liquido sia intra- che extra-cellulare viene mantenuta entro limiti molto stretti a causa dell'importanza degli ioni calcio in molte funzioni cellulari, tra cui:

- divisione cellulare
- adesione cellulare
- integrità della membrana plasmatica
- secrezione delle proteine
- contrazione muscolare
- eccitabilità neuronale
- metabolismo del glicogeno
- attività proteolitiche intra-citoplasmatiche
- coagulazione ed altre attività proteolitiche plasmatiche
- regolazione dell'attività di enzimi nei liquidi interstiziali

29.1.2. *Turnover* del calcio

☞ L'intestino (assorbimento), lo scheletro (deposito) ed il rene (escrezione) giocano un ruolo essenziale nell'assicurare l'omeostasi del calcio

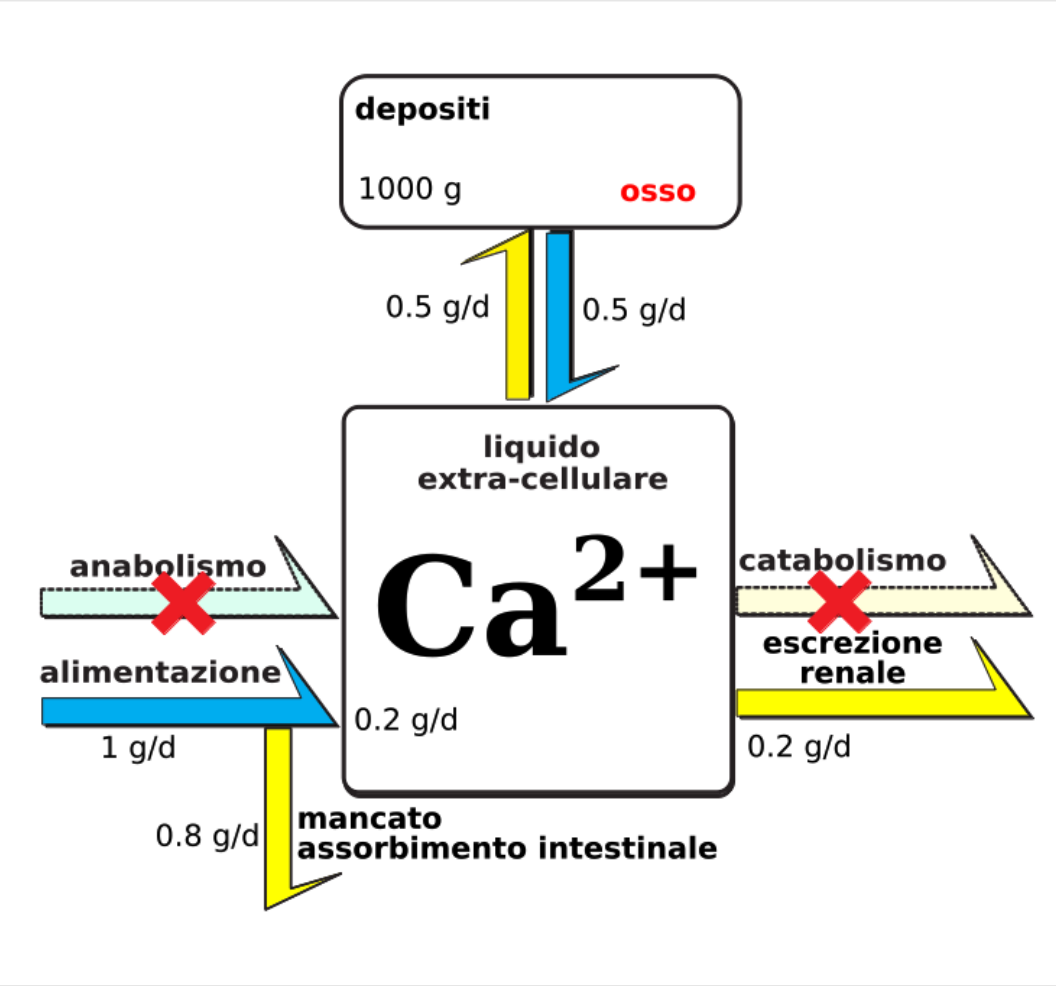

Figura 29.1. Ricambio e distribuzione del calcio. Liberamente tratto da Drueke (2006)

- Ingresso. In media viene introdotto con la dieta circa 1 g di calcio al giorno sotto forma di Ca^{2+}. Di questo ne vengono assorbiti circa 200 mg mentre 800 vengono eliminati con le feci
- Depositi. Nelle ossa è depositato circa 1000 g di calcio, di cui ne viene mobilizzato e ridepositato circa 0.5 g/d
- Escrezione. I reni filtrano circa 10 g di calcio al giorno, lo riassorbono quasi tutto, e ne eliminano 200 mg nelle urine (in equilibrio con l'assorbimento intestinale)

29.1.3. Ormoni che regolano la calcemia

☞ Il calcio nel plasma è in equilibrio con il calcio nel liquido interstiziale e viene accuratamente controllato da:

- paratormone (PTH)
- vitamina D
- calcitonina

Gli ormoni in questione agiscono su specifiche cellule di:

- osso
- rene
- intestino

L'azione combinata di PTH e vitamina D mantiene il livello di calcio extra-cellulare assai costante

---

☞ Una riduzione del calcio extra-cellulare (calcemia)

- stimola il rilascio di ormone paratiroideo (PTH) che favorisce il rilascio di calcio e fosforo dalle ossa
- il PTH favorisce anche il riassorbimento di calcio nel rene e l'escrezione di fosfato, aumentando così la quota di calcio libero (non legato al fosfato in composti non solubili)
- ipo-calcemia ed il PTH favoriscono la formazione del metabolita attivo della vitamina D a partire dal suo precursore inattivo: la vitamina D favorisce il riassorbimento di calcio e di fosfato dall'intestino

---

☞ Quando la calcemia sale lo stimolo alla secrezione di PTH ed alla attivazione della vitamina D scende, e di conseguenza diminuiscono

- riassorbimento intestinale
- riassorbimento renale
- liberazione dall'osso

29.1.4. Controllo ormonale dell'omeostasi del calcio e del fosforo

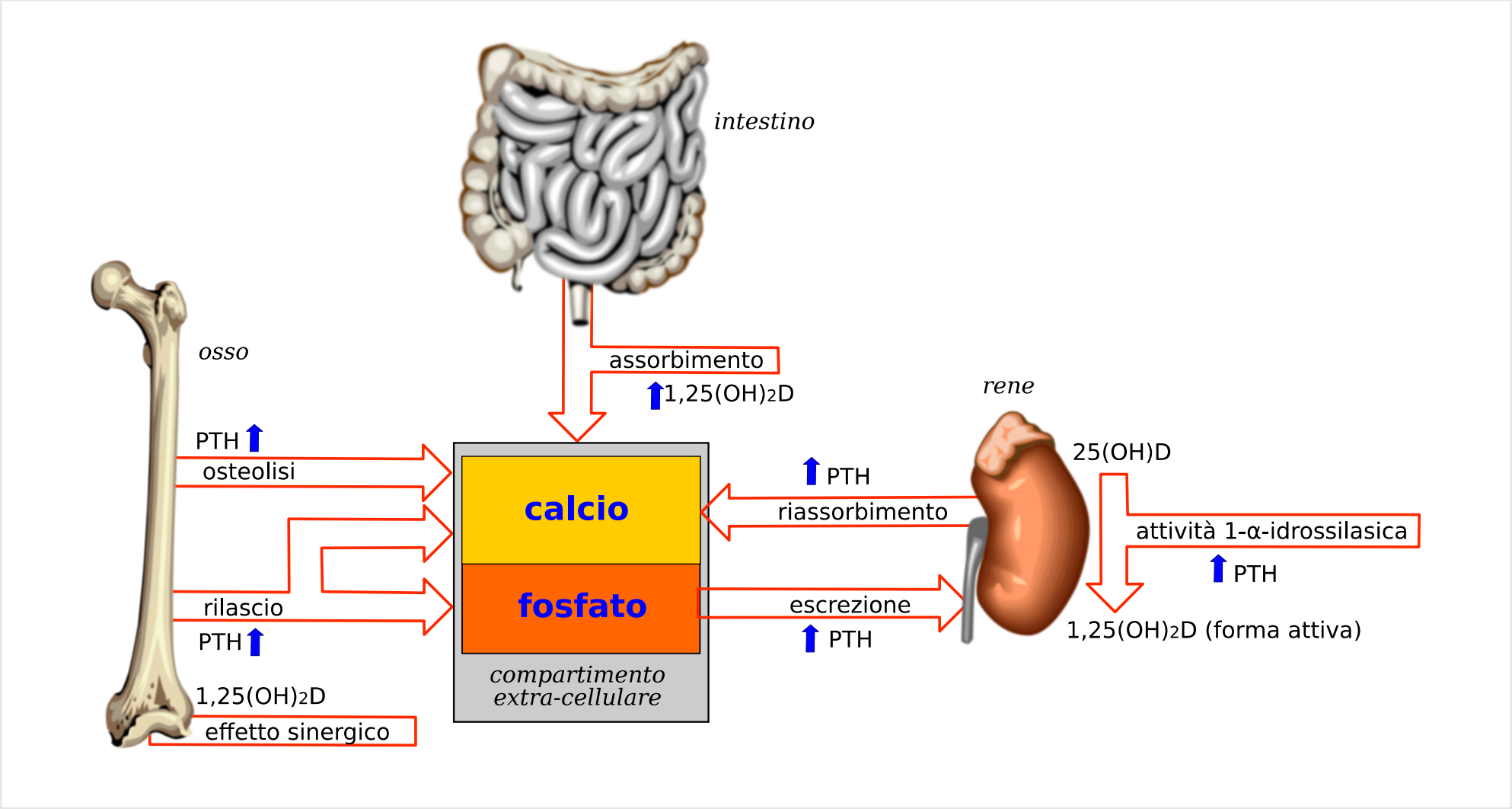

Figura 29.2. Calcio e fosforo: controllo ormonale dell'omeostasi. Liberamente tratto da Nussey (2001)

Effetti del paratormone e della vitamina D sul ricambio e sulla concentrazione nel liquido extra-cellulare di calcio e fosforo, inteso come fosfato inorganico

29.2. Paratormone

☞ Il paratormone (PTH) è un peptide di 84 amminoacidi, la parte biologicamente attiva sta nei 34 amminoacidi terminali

Viene prodotto dalle paratiroidi che sono quattro piccole ghiandole endocrine localizzate sulla faccia posteriore della tiroide

La sua secrezione risponde alla concentrazione di calcio extra-cellulare

29.2.1. Attività renali del paratormone

☞ Il rene è un organo centrale nella regolazione del calcio ed il PTH determina la regolazione fine di questa funzione renale

- il 65 % del calcio filtrato viene riassorbito nel tubulo prossimale in maniera sostanzialmente non regolata insieme a sodio e acqua
- circa il 20 % del calcio filtrato viene riassorbito nel tratto ascendente dell'ansa dello Henle
- circa il 15 % del calcio filtrato viene riassorbito nel tubulo contorto distale sotto il controllo del PTH
- la quota escreta è quantitativamente minimale: circa 0.2 g/die su 10 g/die ultrafiltrati (circa il 2%)

29.2.2. Azioni sullo scheletro del paratormone

☞ Il principale ruolo fisiologico del paratormone (PTH) nell'osso adulto consiste nel mantenere la normale omeostasi del calcio attraverso il riassorbimento dell'osso da parte degli osteoclasti e la conseguente liberazione di calcio nel liquido interstiziale

Tuttavia il PTH ha anche effetti trofici ed anti-apoptotici sugli osteoblasti

29.3. La vitamina D

29.3.1. Regolazione della produzione della vitamina D

☞ La vitamina D è uno steroide biologicamente inattivo prodotto nella cute sotto l'effetto della luce

La vitamina D viene quindi trasportata in circolo legata ad una proteina plasmatica trasportatrice: la *vitamin D binding protein* (VDBP)

Vitamina D (vitamina D2 e D3) può anche essere assorbita dall'intestino provenendo da cibi grassi ed in particolare dall'olio di pesce

Nel fegato la vitamina D viene convertita a 25(OH)D che rappresenta il metabolita più importante nel siero e viene usato come indice di carenza o intossicazione anche se inattivo biologicamente

25(OH)D viene trasportata al rene (ed altri organi) dove viene convertita nella forma attiva, $1,25(OH)_2D$: la forma attiva)

La produzione renale di $1,25(OH)_2D$ è stimolata da

- ipo-calcemia
- ipo-fosfatemia
- elevati livelli di PTH

La produzione renale di $1,25(OH)_2D$ è inibita da

- un loop a *feed-back* negativo sulla produzione renale stessa

☞ Il prodotto della degradazione della vitamina D è l'acido calcitriolo che è completamente inattivo

29.3.2. Attività della vitamina D

☞ La forma libera attiva della vitamina D

- entra nelle cellule
- interagisce con un recettore nucleare
- media l'attivazione o la soppressione della trascrizione dei geni bersaglio con effetti diversi in funzione della cellula interessata

☞ Funzioni della vitamina D

- una funzione primaria della vitamina D circolante è quella di aumentare l'efficienza dell'assorbimento intestinale di calcio
- riduzioni nell'apporto alimentare di calcio conducono ad un aumento del PTH e ad un'aumentata produzione di vitamina D, che aumentano la frazione assorbita (normalmente non superiore al 10-15%), a scopo compensatorio
- il fosfato invece può essere assorbito nella misura del 50% anche in assenza di vitamina D
- la vitamina D è essenziale per una corretta mineralizzazione dell'osso, ma il suo effetto è principalmente indiretto: facilitando l’assorbimento intestinale, mette a disposizione il calcio necessario
- al contrario, l'effetto diretto della vitamina D sull'osso è di favorire la liberazione di calcio quando il livello nel liquido interstiziale scende

29.3.3. Correlazione tra metabolismo della vitamina D e suoi effetti principali

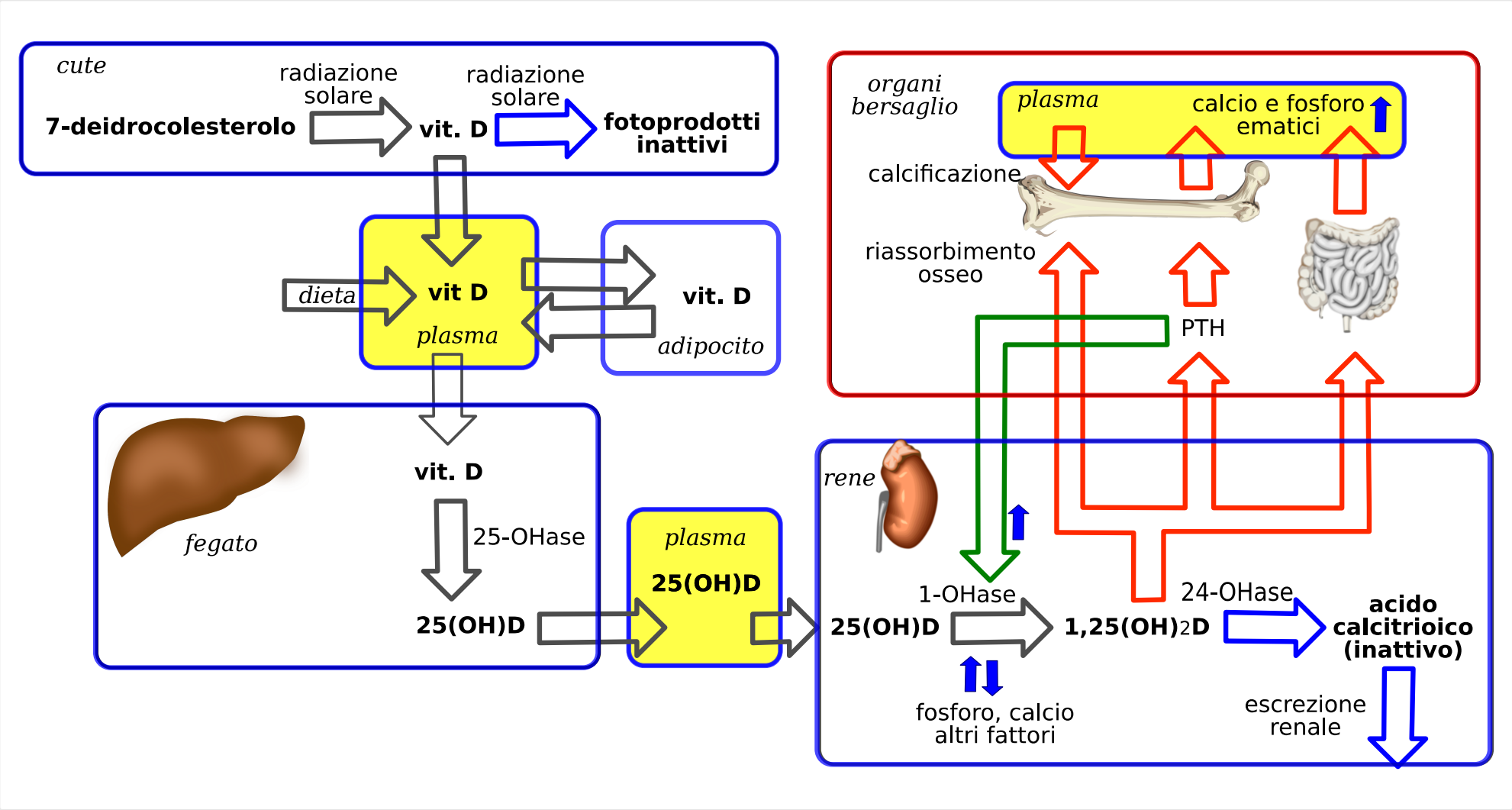

Figura 29.3. Calcio e fosforo: controllo ormonale dell'omeostasi. Liberamente tratto da Holick (2007)

Correlazione tra metabolismo della vitamina D ed i suoi effetti sul ricambio del calcio e del fosforo

29.4. Altri ormoni

29.4.1. Peptide correlato al paratormone

☞ Il PTHrP (*parathyroid hormone related peptide*, peptide correlato al paratormone) è il mediatore di una sindrome paraneoplastica associata a numerosi tumori diversi conosciuta come iper-calcemia neoplastica (*humoral hypercalcemia of malignancy, HHM*)

Il ruolo fisiologico del gene del PTHrP e del suo prodotto non sono noti, anche se PTHrP viene prodotto in molti tessuti fetali ed adulti

29.4.2. Calcitonina

☞ La calcitonina, un ormone prodotto dalle cellule parafollicolari della tiroide, è secreto in risposta a un aumento del calcio plasmatico e ha un effetto opposto al PTH

La calcitonina deprime l'attività degli osteoclasti, riducendo così il riassorbimento dell'osso

La calcitonina non è un ormone indispensabile e nei pazienti tiroidectomizzati (senza calcitonina) non è necessaria una terapia ormonale sostitutiva

- Nel morbo di Paget (abnorme attività degli osteoclasti con riassorbimento e rimaneggiamento dell'osso) la calcitonina potrebbe essere utilizzata per deprimere l'attività degli osteoclasti, ma generalmente vengono preferiti i bifosfonati per la maggiore efficacia e praticità di impiego

29.5. Alterazioni della calcemia

☞ Le patologie legate alla calcemia possono essere dovute ad eccesso di calcio (iper-calcemia) o a carenza di calcio (ipo-calcemia)

29.5.1. Iper-calcemia

☞ Il calcio nel sangue viene trasportato:

- legato (55%) alle proteine plasmatiche (soprattutto albumina) 45%, a piccoli anioni (fosfato, citrato) 10%
- allo stato libero (ionizzato) 45%

Solo il calcio libero è attivo biologicamente, quindi valutazioni complessive del calcio devono tener conto di alterazioni nei leganti del calcio che ne modifichino la quota libera

- le concentrazioni normali di calcio plasmatico totale variano da 8.5 a 10.5 mg/100 mL

Quando le concentrazioni di proteine cambiano significativamente (es.: ipo-albuminemia) le concentrazioni di calcio totale variano di conseguenza, non così il calcio libero che tende a rimanere costante

Alterazioni nel pH possono cambiare la costante di equilibrio tra Ca^{2+} e $albumina^{n-}$

Perciò possiamo avere valori di calcio plasmatico totale non indicativi del calcio libero in caso di:

- disidratazione: può dare dei falsi positivi per iper-calcemia
- acidosi: si riduce l'associazione con le proteine falso positivo per ipo-calcemia (calcio libero costante)
- alcalosi: aumenta l'associazione con le proteine, falso positivo per iper-calcemia (calcio libero costante)

29.5.2. Patologie da iper-calcemia

Tabella 29.1. Patologie correlate a iper-calcemia

iper-calcemia associata a disordini endocrini	
iper-calcemia associata a neoplasia (MAH *malignancy associated hypercalcemia*)	
Iper-calcemia causata d disordini flogistici:	• malattie granulomatose • AIDS
disordini ad eziologia sconosciuta	
danni iatrogeni da somministrazione o assunzione di:	• farmaci (tiazidi, litio) • vitamine A e D in eccesso • estrogeni ed anti-estrogeni • intossicazione da alluminio

Tabella 29.2. Iper-calcemia: sintomi clinici

sintomi	**acuti**	**cronici**
cardiaci	bradicardia, blocco atrio-ventricolare di primo grado	ipertensione, blocco di conduzione, ipersensibilità alla digitale
gastrointestinali	anoressia, nausea, vomito	dispepsia, costipazione, pancreatite
renali	poliuria, polidipsia	nefrolitiasi, nefrocalcinosi
neuro-muscolari	depressione, stato confusionale, stato stuporoso, coma	debolezza

29.5.3. Ipo-calcemia

☞ Si riscontra ipo-calcemia quando il valore si attesta o è inferiore a 2.1 mmol/L (8.5 mg/100mL)

Eziologia:

- le forme transitorie sono generalmente associate ad ustioni, sepsi, insufficienza renale acuta
- le forme stabili sono associate a malassorbimento (specie di vitamina D), insufficienza renale cronica, ipo-magnesemia, neoplasia maligna

Da un punto vista terapeutico si dividono a seconda se il paratormone sia

- sufficiente
- insufficiente
- assente

per poter impostare una eventuale terapia sostitutiva

☞ I sintomi e i segni clinici riflettono per la maggioranza

- alterazioni della psiche (depressione, irritabilità, sintomi psicotici)
- spasmi muscolari sino alle convulsioni
- parestesie periferiche
- aritmie cardiache

29.6. Fisiopatologia del ricambio osseo di calcio

29.6.1. Mediatori del riassorbimento osseo

☞ Il normale osso adulto va incontro a un rimodellamento continuo caratterizzato da una sequenza di:

- attivazione degli osteoclasti con conseguente riassorbimento osseo

seguita da

- neoformazione ossea da parte degli osteoblasti

Queste attività cellulari sequenziali si verificano in foci discreti chiamati unità di rimodellamento

Numerosi fattori locali e sistemici regolano il processo di rimodellamento osseo e agiscono sia sulla velocità delle unità di deposizione e di riassorbimento sia aumentandone il numero

---

☞ Ormoni sistemici (PTH, PTHrP e $1,25(OH)_2D$) avviano il riassorbimento osteoclastico ed aumentano la velocità di rimodellamento osseo

Un elevato *turnover* osseo può essere mantenuto anche dalla triiodotironina e dalla vitamina A

☞ Numerose citochine, fattori di crescita e derivati dell'acido arachidonico prodotti nel microambiente osseo mediano il rimodellamento

La inappropriata produzione di questi mediatori in numerose condizioni patologiche come le neoplasie maligne possono contribuire ad alterare queste dinamiche

---

29.6.2. Implicazioni cliniche delle alterazioni dell'omeostasi dell'osso e del calcio

☞ Si può considerare uno schema semplificato quando ci si confronti con un paziente che presenti alterazioni dell'omeostasi scheletrica e del calcio:

- calcio serico e urinario alto o basso
- densità ossea aumentata o ridotta

☞ In termini operativi le patologie più probabili sono:

quando il livello del calcio serico è alto	• iper-paratiroidismo primario • neoplasie
quando il livello di calcio serico è basso	• malattie renali • ipo-paratiroidismo
quando il livello di calcio urinario è alto	• iper-calciuria da difetti tubulari
quando il livello di calcio urinario è basso	• iper-calcemia ipo-calciurica familiare
quando la densità ossea è aumentata	• osteopetrosi • osteomalacia
quando la densità ossea è diminuita	• osteoporosi

29.6.3. Iper-paratiroidismo: alterazioni nel ricambio di minerali ossei

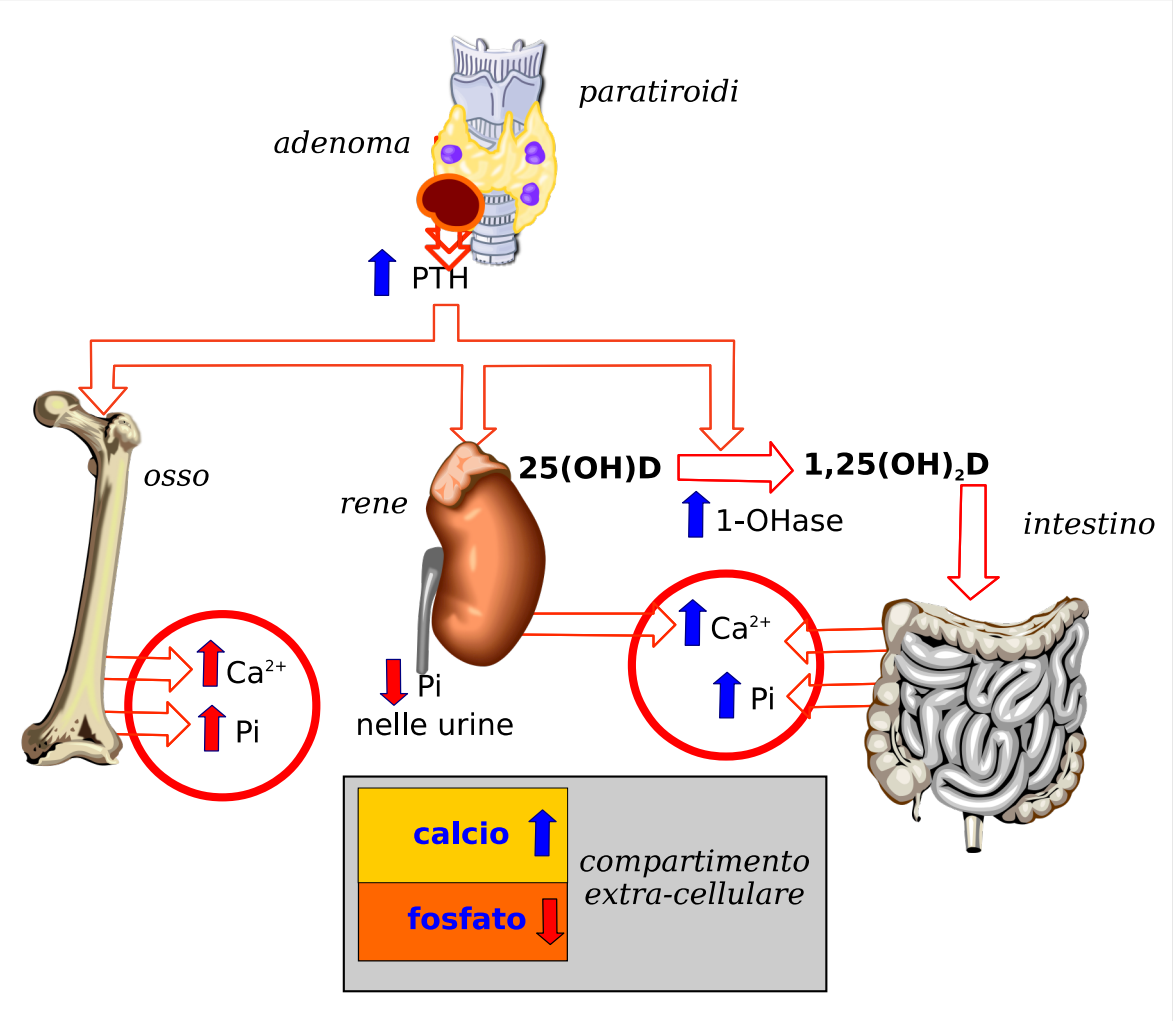

Figura 29.4. Alterazioni dell'omeostasi del calcio nell'iper-paratiroidismo

Pi: fosfato inorganico; PTH: paratormone; 25(OH)D: vitamina D inattiva; 1,25(OH)$_2$D: vitamina D attiva

Libeeramente tratto da Goltzman (2008)

- *Nell'iper-paratiroidismo primario sporadico la iper-produzione di PTH è dovuta più frequentemente alla presenza di un singolo adenoma delle paratiroidi*
- *Un aumento nella secrezione di PTH conduce ad un netto aumento del riassorbimento osseo con rilascio di calcio e fosforo inorganico dall'osso stesso*
- *Il PTH aumenta anche l'attività 1α(OH)asi renale con aumentata produzione di 1,25(OH)$_2$D3 ed aumentato assorbimento di calcio e fosfato inorganico da parte dell'intestino tenue*
- *Il PTH aumenta anche il riassorbimento renale di calcio associato ad una inibizione del riassorbimento renale del fosfato, con conseguente eliminazione urinaria di fosfato*
- *Il risultato netto è un aumento nel liquido extra-cellulare di calcio accompagnato da una diminuzione di fosfato*

29.6.4. Calcio e fattori di crescita

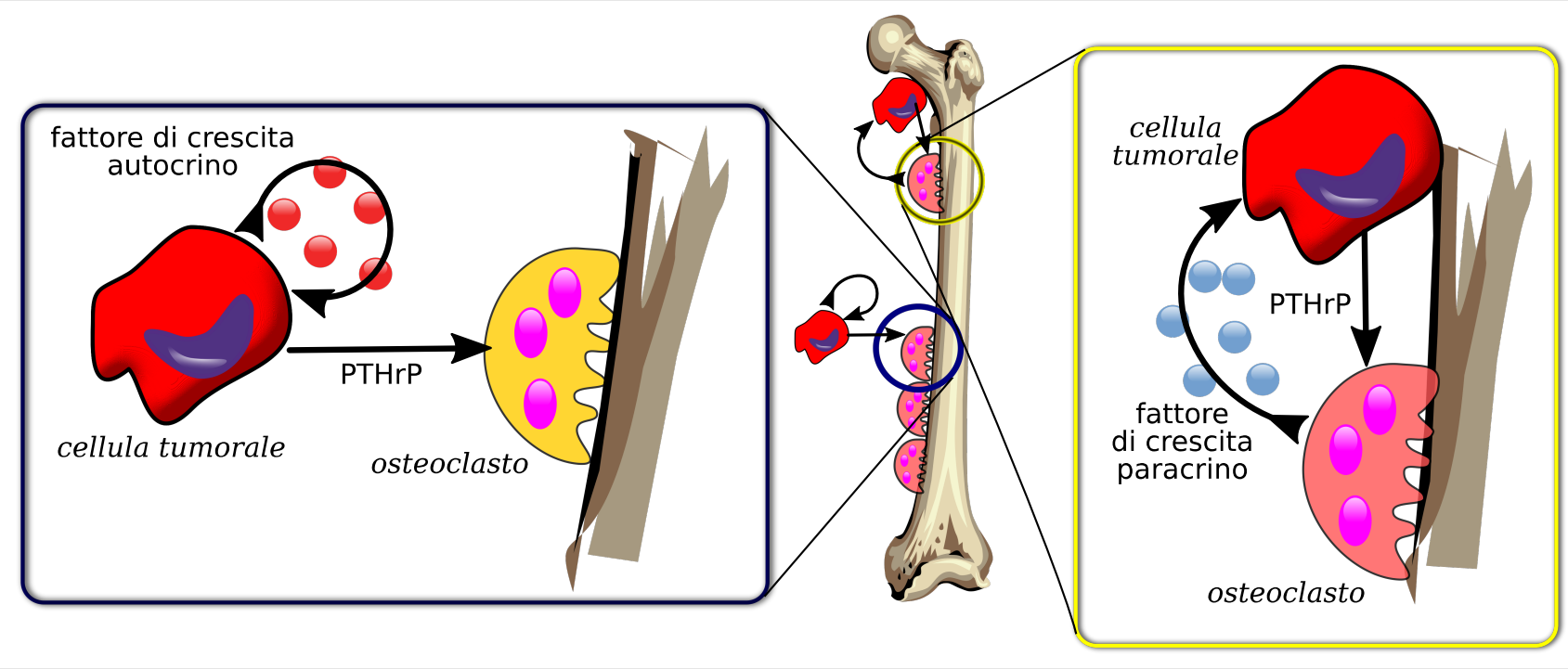

Figura 29.5. Produzione di proteina correlata al PTH (PTHrP) dovuta a stimolazione di fattori di crescita in neoplasie maligne

Liberamente tratto da Goltzman (2008)

PTHrP: PTH related peptide *(peptide correlato al paratormone)*

☞ Cellule neoplastiche a localizzazione anche distante dall'osso possono essere stimolate da fattori di crescita autocrini ad aumentare la produzione di PTHrP (*PTH related peptide*, peptide correlato al paratormone)

La PTHrP diffusa per via ematica va ad aumentare il riassorbimento osseo

In alternativa cellule neoplastiche metastatiche nel midollo osseo possono produrre localmente PTHrP che

- (i) provoca il riassorbimento dell'osso
- (ii) induce la produzione di fattori di crescita paracrini con effetto di *feed-back* positivo sulla produzione di PTHrP

29.6.5. Calcio e malattie granulomatose

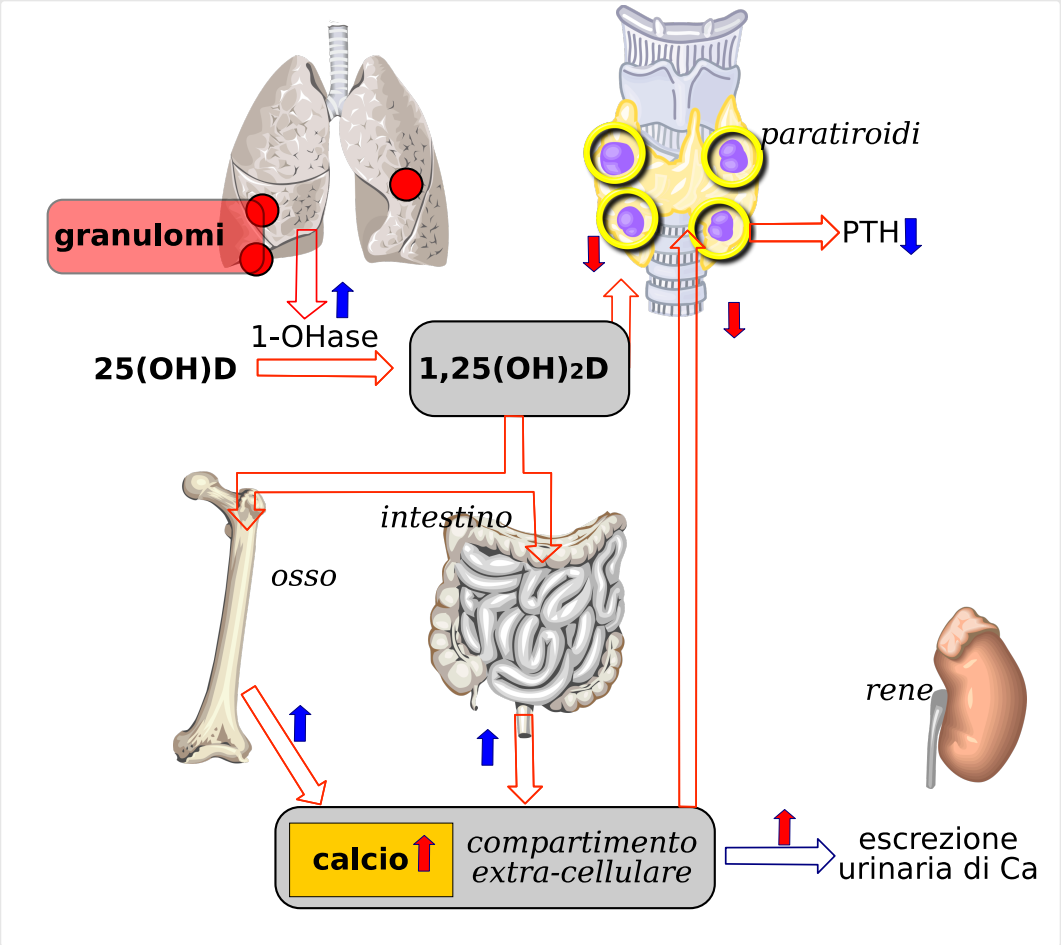

Figura 29.6. Alterazioni dell'omeostasi del calcio nelle malattie granulomatose

Liberamente tratto da Goltzman (2008)

Le malattie granulomatose croniche (tubercolosi, sarcoidosi, etc.) sono spesso associate a disturbi dell'omeostasi del calcio

- la produzione extra-renale di 1α(OH)asi da parte dei macrofagi nei granulomi aumenta la conversione di 25(OH)D in $1,25(OH)_2D$
- questo secosteroide aumenta l'assorbimento intestinale ed il riassorbimento dall'osso di Ca^{2+}
- l'aumento di Ca^{2+} e $1,25(OH)_2D$ inibisce la produzione di PTH da parte delle ghiandole paratiroidi
- l'aumentato carico di calcio ultrafiltrato e la soppressione del PTH conducono all'iper-calciuria

29.7. Patologia ortopedica

29.7.1. Fisiologia dell'osso

☞ L'osso è composto da collagene specializzato (osteoide) che è mineralizzato con idrossiapatite

L'osso è costituito da una matrice extra-cellulare contenente collagene (osteoide), sintetizzato da osteoblasti, che è mineralizzata da sali contenenti calcio

Ci sono due modalità principali di deposizione di osso:

- nell'osso lamellare normale, il collagene osteoide è depositato con un andamento stratificato parallelo, forte da un punto di vista meccanico, in una direzione che dipende dallo stress cui l'osso verrà esposto, in modo tale da conferire il massimo di resistenza con un minimo di massa ossea
- nell'osso fibroso, anormale, gli osteoblasti depositano il collagene osteoide senza direzionalità. L'orientamento casuale delle fibre, con andamento intrecciato, rende l'osso fibroso meno efficiente e molto più debole dell'osso lamellare, con una tendenza maggiore a fratturarsi sotto stress

L'osso è costantemente rimodellato per neoformazione da parte degli osteoblasti e per degradazione dell'osso vecchio da parte degli osteoclasti

Gli osteoclasti sono cellule altamente specializzate capaci di rimuovere l'osso; sono cellule multi-nucleate derivate dalle serie monocito-macrofagica

L'attività combinata di osteoblasti e osteoclasti può rimodellare l'osso in modo da far fronte a cambiamenti delle linee di maggior sollecitazione meccanica

29.7.2. Fattori coinvolti nella regolazione del ricambio osseo

☞ Parecchi fattori sono coinvolti nella formazione e nella distruzione dell'osso:

paratormone (PTH)	è secreto dalle paratiroidi in risposta a una caduta della calcemia, e ripristina i livelli del calcio nel plasma stimolando direttamente o indirettamente il riassorbimento dell'osso da parte degli osteoclasti Il PTH, inoltre, stimola il l'assorbimento del calcio e l'escrezione del fosfato a livello renale
vitamina D	agisce come un ormone, promuovendo la mineralizzazione dell'osso la deficienza di vitamina D provoca osteomalacia (rachitismo nei bambini)
calcitonina	ormone prodotto dalle cellule parafollicolari della tiroide, è secreto in risposta a un aumento del calcio plasmatico e ha un effetto opposto al PTH la calcitonina deprime l'attività degli osteoclasti, riducendo così il riassorbimento dell'osso può essere usata per deprimere l'attività degli osteoclasti aumentata in modo anormale in malattie quali il morbo di Paget
altri fattori che esercitano qualche influenza sulla formazione dell'osso	ormone della crescita corticosteroidi androgeni ed estrogeni insulina e alcune vitamine fattori di crescita locali citochine e prostaglandine

29.7.3. Malattie metaboliche dell'osso

☞ Le malattie metaboliche dell'osso comprendono quattro condizioni piuttosto comuni. in cui c'è uno sbilanciamento tra l'attività degli osteoblasti (che formano l'osso) e degli osteoclasti (che lo distruggono)

- l'osteoporosi presenta un aumento lentamente progressivo dell'erosione dell'osso, non compensato dalla formazione di nuovo osso. La corticale dell'osso si assottiglia e le trabecole sono sottili e ridotte di numero. Ciò provoca una riduzione complessiva della massa dell'osso senza distorsioni dell'architettura
- l'osteomalacia (rachitismo nel bambino) presenta una produzione di collagene osseo da parte degli osteoblasti normale ma senza mineralizzazione adeguata. Ciò porta alla presenza di un osso trabecolare che è mineralizzato solo in parte, e che perciò è molle e debole
- il morbo di Paget dell'osso è caratterizzata da una distruzione eccessiva, incontrollata, dell'osso da parte di osteoclasti grandi e attivi. I contemporanei tentativi degli osteoblasti di produzione di nuovo osso sono inadeguati e formano nuovo osso fibroso, fisicamente debole
- l'insufficienza renale cronica è accompagnata da una malattia ossea nota come osteodistrofia renale, che è il frutto di un disturbo metabolico misto dovuto al combinarsi degli effetti dell'osteomalacia e dell'iper-paratiroidismo

29.7.4. Osteoporosi

☞ L'osteoporosi provoca riduzione della massa ossea ed è la più comune malattia metabolica dell'osso

- l'osteoporosi è caratterizzata da una riduzione generalizzata della massa dell'osso, che risulta costituito da trabecole abnormemente sottili. Nell'anziano l'osteoporosi è diffusa ed è una causa importante di morbosità e anche di mortalità, per la fragilità ossea che comporta
- il dolore dell'osso, particolarmente della schiena, è un sintomo frequente
- le compressioni multiple delle vertebre possono provocare una perdita significativa di altezza, che si aggiunge agli effetti della diseguale compressione delle vertebre, che portano alla piegatura della colonna in senso antero-posteriore (cifosi)
- le fratture del collo del femore e del polso sono complicazioni frequenti dell'osteoporosi nell'anziano; spesso le cause sono banali (una caduta). Le persone anziane con la frattura del collo del femore rappresentano un carico importante per il servizio sanitario, per la lentezza e la difficoltà del recupero

☞ Diversi fattori predispongono all'osteoporosi. Le correlazioni più frequenti sono:

- l'osteoporosi è molto frequente nelle donne in post-menopausa (osteoporosi senile). Si ritiene che la perdita di osso più importante si verifiche nei primi dieci anni dopo la menopausa. Ciò fa ritenere che gli estrogeni abbiano un ruolo importante nel mantenimento della massa ossea
- un'osteoporosi localizzata a uno o a entrambi gli arti inferiori è un reperto frequente negli individui con paralisi da malattie neurologiche. In questi casi la forma è considerata un'atrofia da immobilità. La riduzione generale della mobilità e dell'attività fisica può contribuire all'osteoporosi senile
- l'osteoporosi è una complicazione frequente delle terapie corticosteroidee di lunga durata

29.7.5. Osteoporosi e densitometria ossea

☞ La mineralometria ossea computerizzata a raggi X (MOC) rappresenta oggi la metodica di riferimento nella diagnosi dell'osteoporosi

La MOC si basa sul principio dell'assorbimetria fotonica:

- un sottile fascio di raggi X attraversando i tessuti viene assorbito in misura proporzionale alla densità dei componenti
- tramite algoritmi matematici si calcola la densità di questi tessuti, distinguendo tra tessuti molli e tessuto osseo

La MOC:

- misura il patrimonio minerale dello scheletro, prevalentemente costituito da cristalli di idrossiapatite di calcio
- consente di valutare nel tempo piccole variazioni della densità minerale ossea

La MOC presenta rischi da radiazione trascurabili per il paziente:

- 10 MOC corrispondono alla normale esposizione giornaliera alla radiazione di fondo
- una settimana bianca a 2000 metri corrisponde a 84 MOC
- una TAC per densitometria corrisponde a più di 30 MOC

☞ La densitometria ossea può essere quindi un eccellente *test* di *screening* di massa da consigliare di *routine*, nei soggetti a rischio di osteoporosi (donne >65 anni, uomini >70 anni; in presenza di fattori di rischio donne >50 anni e uomini >60 anni)

29.8. Fosforo

29.8.1. Funzioni del fosfato

☞ Il fosfato conduce due vite una intra-cellulare ed una extra-cellulare

dentro le cellule, il fosfato

- ha un ruolo strutturale negli acidi nucleici e nei fosfolipidi
- forma esteri ad alta energia (ATP e GTP)
- partecipa alle vie di segnale con la fosforilazione covalente delle proteine e dei lipidi

all'esterno delle cellule, il fosfato

- negli animali con scheletro osseo ha funzioni essenzialmente legate alla mineralizzazione dell'osso

Prodotto di solubilità calcio:fosforo

☞ Le concentrazioni di calcio e fosfato ionici nel liquido extra-cellulare sono pari od in eccesso al loro prodotto di solubilità

Perciò si sono sviluppati complessi sistemi di controllo per impedire la precipitazione di sali di fosfato di calcio nei tessuti, pur consentendo la deposizione di fosfato di calcio ed idrossiapatite nell'osso

29.8.2. Regolazione del fosfato extra-cellulare

☞ Proteine come la proteina della matrice G1a (che possiede residui di acido γ-carbossiglutammico che legano il calcio) impediscono la precipitazione di sali di calcio nei vasi, mentre la fosfatasi alcalina sulla superficie delle cellule dell'osso consente la deposizione dei minerali nell'osso, ed è regolata in molto accurato

Sistemi altrettanto elaborati si sono evoluti per mantenere appropriati livelli di fosfato nel sangue

Il fosfato è abbondante nella dieta, e l'assorbimento intestinale del fosfato è efficiente e regolato. Il movimento del fosfato dentro e fuori dall'osso è regolato dall'ormone paratiroideo e dalla 1,25-$(OH)_2$D, la forma attiva della vitamina D

Il fosfato si sposta nelle cellule “al bisogno”; es.:

- una infusione endovenosa di glucoso ⇒
- aumenta la secrezione di insulina ⇒
- che aumenta l'ingresso di glucoso nella cellula ⇒
- quindi aumenta la glicolisi ⇒
- aumenta la sintesi di ATP che richiede Pi

29.8.3. Regolazione della secrezione renale di fosfato

☞ Gli spostamenti di fosfato dentro e fuori dall'osso e dalle cellule non cambiano il contenuto totale dello stesso

Calcio e fosforo sono strettamente legati nella loro regolazione

È compito del rene regolare la quantità complessiva di calcio dell'organismo

☞ Un passaggio di regolazione dell'omeostasi del calcio associato al trasporto del fosfato attraverso il tubulo contorto prossimale renale

- Il sodio si sposta lungo un gradiente di concentrazione portandosi appresso il fosfato attraverso un co-trasportatore sodio-fosfato: NPT2a (*Na phosphate transporter*)
- Il successivo trasporto del fosfato dalla cellula all'interstizio avviene con un trasportatore, ma si svolge lungo un gradiente elettrochimico e non è regolato
- Il PTH provoca la perdita di fosfato attraverso la regolazione di NPT2a sulla cellula renale

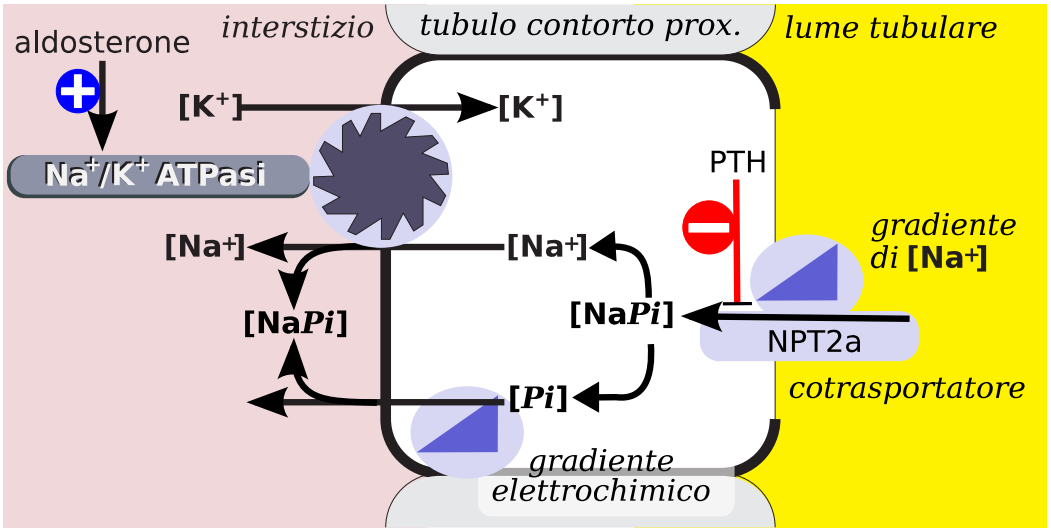

Figura 29.7. Regolazione dell'escrezione renale di fosfato

PTH: paratormone; NPT: Na-phosphate transporter*; Pi: fosfato inorganico; Na⁺/K⁺ ATPasi: pompa sodio-potassio*

☞ - il blocco del trasportatore NPT2a riduce il riassorbimento di fosfato e quindi ne aumenta l'escrezione renale

29.9. Principali fonti utilizzate

Brandi, M.L., De Feo, M.L. (2001) L'iperparatiroidismo nella pratica clinica. SEE editrice, Firenze

Deftos, L.J. (2006) Calcium and phosphate homeostasis. In: Singer, F. (ed.) Diseases of bone and mineral metabolism. Da: Endotext.org

Drueke, T. (2006) Hyperparathyroidism in chronic kidney disease. In: Singer, F. (ed.) Diseases of bone and mineral metabolism. Da: Endotext.org

Goltzman, D. (2008) Approach to hypercalcemia. In: Singer, F. (ed.) Diseases of bone and mineral metabolism. Da: Endotext.org

Khosla, S. (2008) Hypercalcemia and hypocalcemia. In: Fauci, A.S., Braunwald, E., Kasper, D.L., Hauser, S.L., Longo, D.L., Jameson, J.L., Loscalzo, J. (eds.) Harrison's principles of internal medicine. XVII ed. Mc Graw Hill, New York. Pp. 285-287

Kronenberg, H.M. (2002) NPT2a-the key to phosphate homeostasis. N. Engl. J. Med. 347, 1022-1024

Nussey, S.S., Whitehead, S.A. (2001) Endocrinology: an integrated approach. Taylor & Francis, London

Siti web

endotext.org *visitato il 11/11/2008* *accessibile il 04/07/2012*

mdtext.com/parathyroid *visitato il 30/12/2007* *accessibile il 04/07/2012*