

29. Fisiopatologia del ricambio di calcio e fosforo

I edizione



(vedi singoli sottocapitoli)

29. Fisiopatologia del ricambio di calcio e fosforo.....	1	29.3.1. Regolazione della produzione della vitamina D.....	8
29.1. FISILOGIA DELL'OMEOSTASI DEL CALCIO	3	29.3.2. Attività della vitamina D.....	9
29.1.1. Funzioni del calcio.....	3	29.3.3. Correlazione tra metabolismo della vitamina D e suoi effetti principali.....	10
29.1.2. Turnover del calcio.....	4	29.4. ALTRI ORMONI	11
29.1.3. Ormoni che regolano la calcemia.....	5	29.4.1. Peptide correlato al paratormone.....	11
29.1.4. Controllo ormonale dell'omeostasi del calcio e del fosforo.....	6	29.4.2. Tirocalcitonina (calcitonina).....	11
29.2. PARATORMONE	7	29.5. ALTERAZIONI DELLA CALCEMIA	12
29.2.1. Attività renali del paratormone.....	7	29.5.1. Iper-calcemia.....	12
29.2.2. Azioni sullo scheletro del paratormone.....	7	29.5.2. Patologie da iper-calcemia.....	13
29.3. LA VITAMINA D	8	29.6. FISIOPATOLOGIA DEL RICAMBIO OSSEO DI CALCIO	14

29.6.1. Mediatori del riassorbimento osseo.....	14	29.7.3. Malattie metaboliche dell'osso.....	21
29.6.2. Implicazioni cliniche delle alterazioni dell'omeostasi dell'osso e del calcio.....	15	29.7.4. Osteoporosi.....	22
29.6.3. Iper-paratiroidismo: alterazioni nel ricambio di minerali ossei.....	16	29.8. FOSFORO	23
29.6.4. Calcio e fattori di crescita.....	17	29.8.1. Funzioni del fosfato.....	23
29.6.5. Calcio e malattie granulomatose.....	18	29.8.2. Regolazione del fosfato extra-cellulare.....	24
29.7. PATOLOGIA ORTOPEDICA	19	29.8.3. Regolazione della secrezione renale di fosfato.....	25
29.7.1. Fisiologia dell'osso.....	19	29.9. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	27
29.7.2. Fattori coinvolti nella regolazione del ricambio osseo.....	20		

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

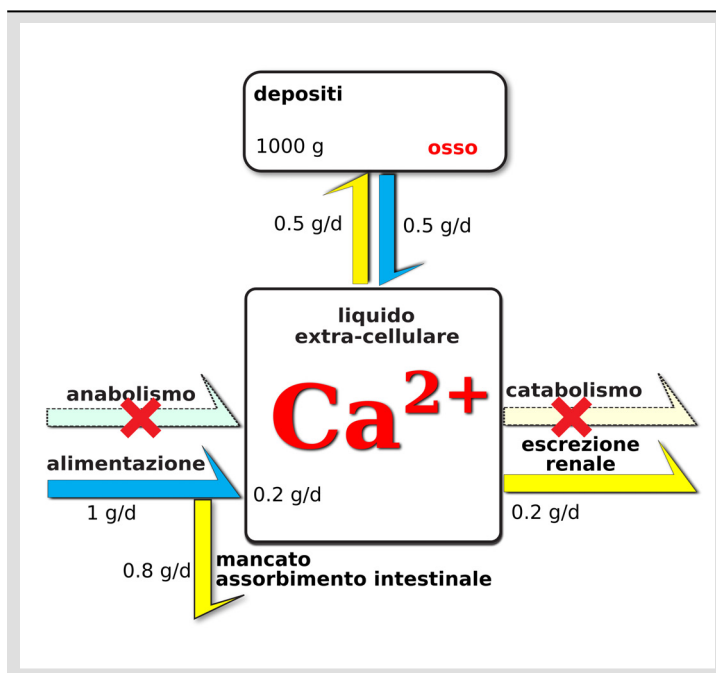


Figura 29.1. Ricambio e distribuzione del calcio. Adattato da: Drueke (2006)

- **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

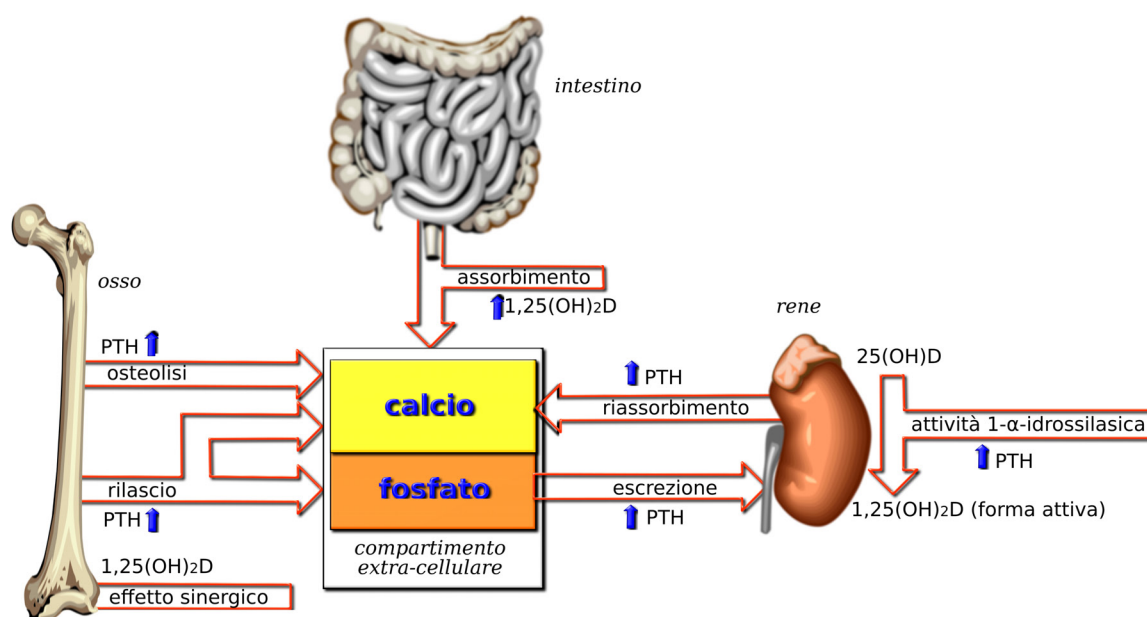
29.1.4. CONTROLLO ORMONALE DELL'OMEOSTASI DEL CALCIO E DEL FOSFORO

Figura 29.2. Calcio e fosforo: controllo ormonale dell'omeostasi. Adattato 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 di 1,25(OH)₂D



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

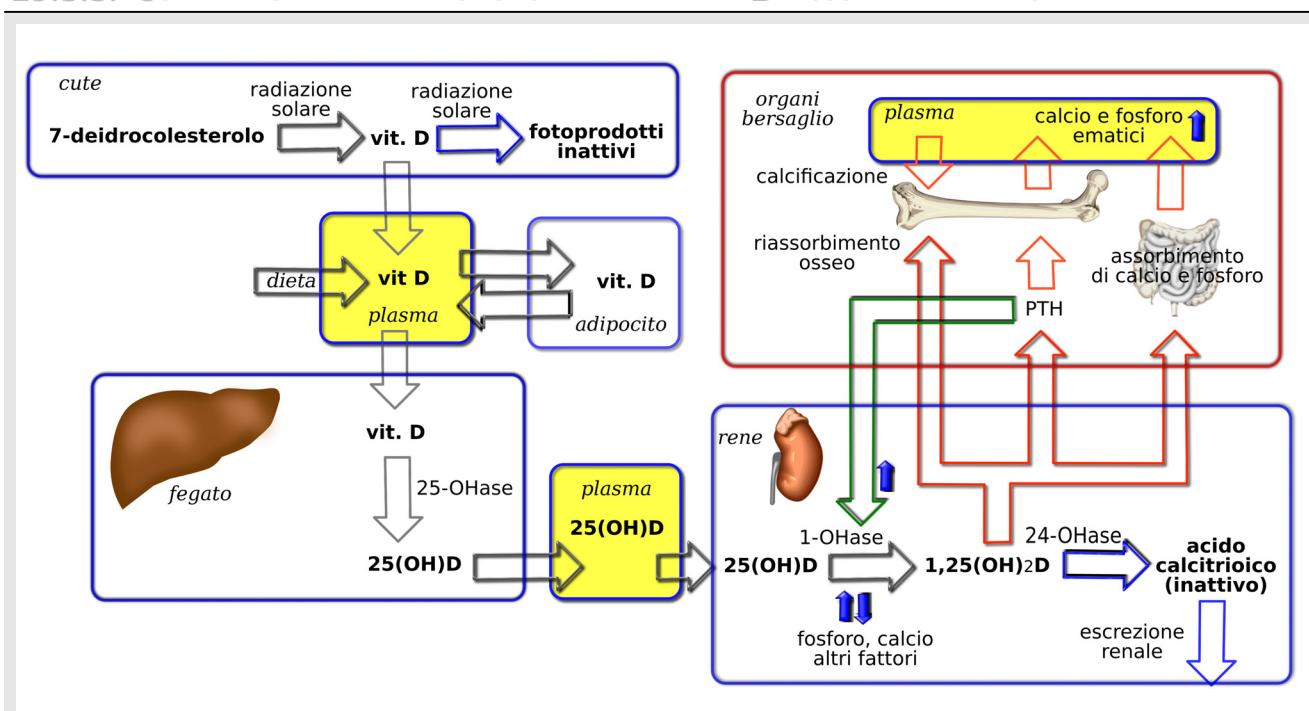
29.3.3. CORRELAZIONE TRA METABOLISMO DELLA VITAMINA D E SUOI EFFETTI PRINCIPALI

Figura 29.3. Calcio e fosforo: controllo ormonale dell'omeostasi. Adattato 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 (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^{++} e albuminaⁿ⁻

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 da iper-calcemia

Disordini endocrini associati all'iper-calcemia

Iper-calcemia associata a neoplasia (*malignancy associated hypercalcemia*, MAH)

Disordini flogistici causanti iper-calcemia

- malattie granulomatose
- AIDS

Disordini ad eziologia sconosciuta

Danni iatrogeni da somministrazione o assunzione di:

- tiazidi
- litio
- vitamine A e D in eccesso
- estrogeni ed anti-estrogeni
- intossicazione da alluminio

Tabella 29.2: Iper-calcemia: sintomi clinici

	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

29.6. Fisiopatologia del ricambio osseo **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 diminuita	● osteoporosi ● osteomalacia
quando la densità ossea è aumentata	● osteopetrosi

29.6.3. IPER-PARATIROIDISMO: ALTERAZIONI NEL RICAMBIO DI MINERALI OSSEI

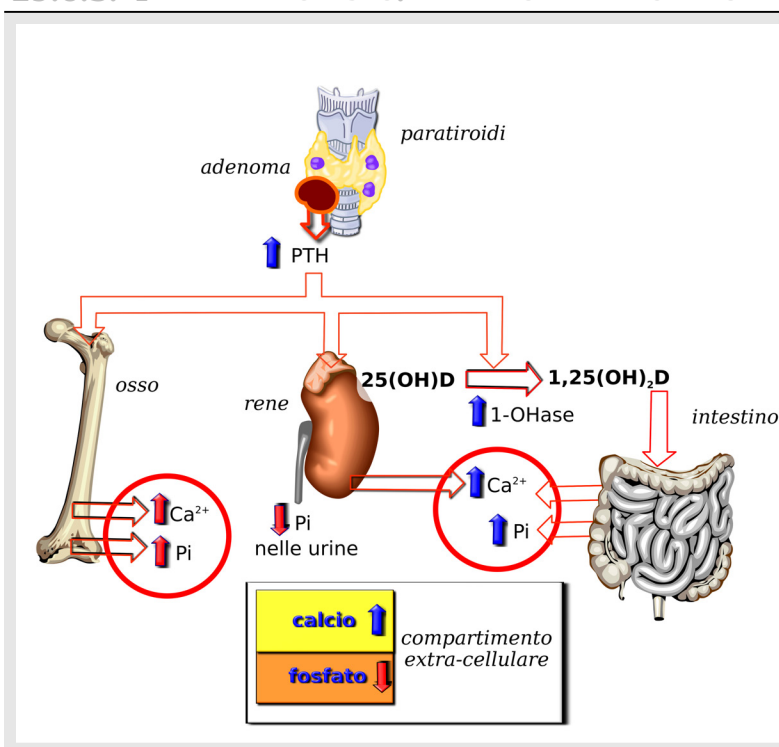


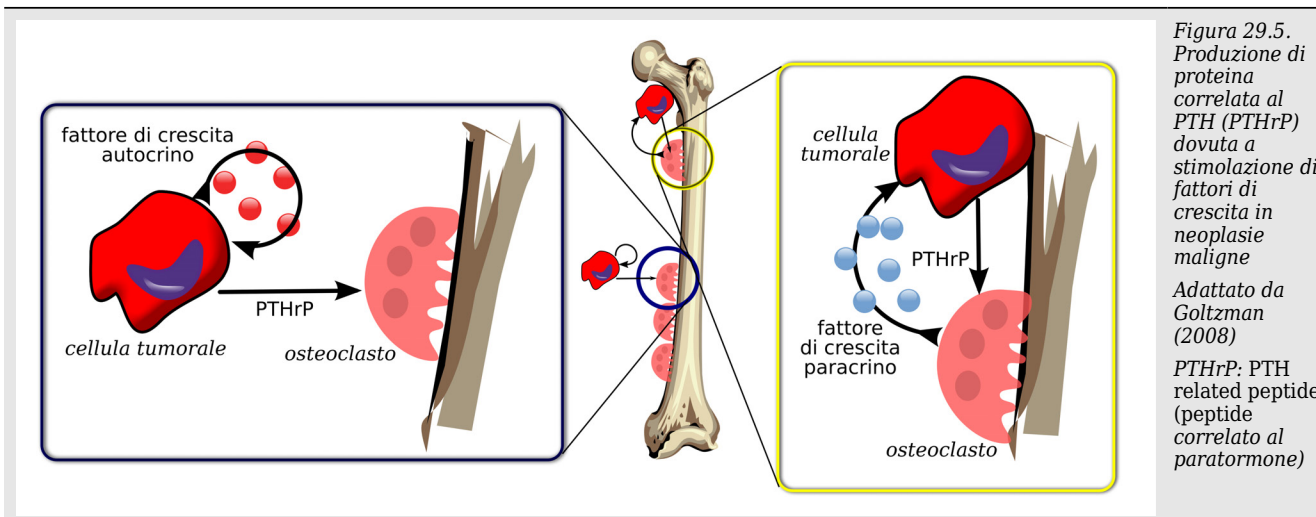
Figura 29.4. Alterazioni dell'omeostasi del calcio nell'iper-paratiroidismo

Pi: fosfato inorganico; PTH: paratormone; 25(OH)D: vitamina D inattiva; 1,25(OH)₂D: vitamina D attiva

Adattato da Goltzman (2008)

- Nell'iper-paratiroidismo primario sporadico la iperproduzione 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 1 α (OH)asi renale con aumentata produzione di 1,25(OH)₂D₃ 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



☞ Cellule neoplastiche a localizzazione anche distante dall'osso possono essere stimulate 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

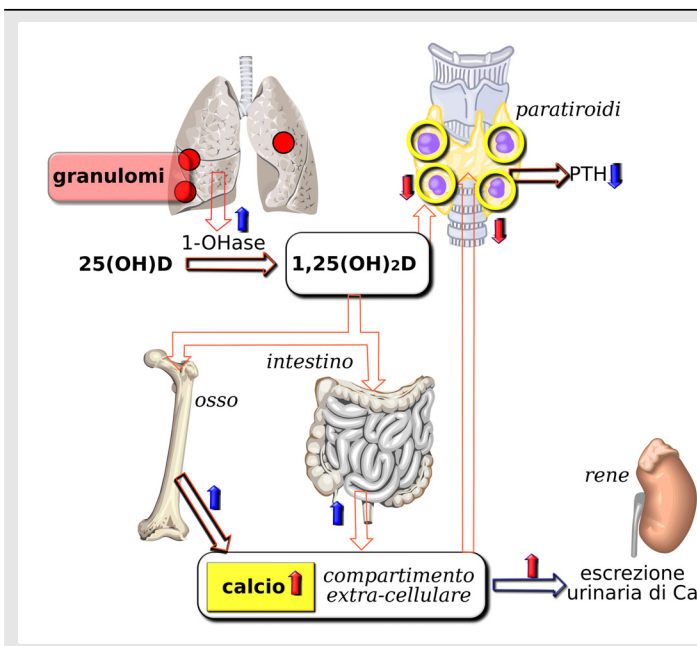


Figura 29.6. Alterazioni dell'omeostasi del calcio nelle malattie granulomatose

Adattato da Goltzman (2008)

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

- la produzione extra-renale di $1\alpha(\text{OH})\text{D}$ da parte dei macrofagi nei granulomi aumenta la conversione di 25(OH) D in $1,25(\text{OH})_2\text{D}$
- questo secosteroide aumenta l'assorbimento intestinale ed il riassorbimento dall'osso di Ca^{2+}
- l'aumento di Ca^{2+} e $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 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. FISILOGIA DELL'OSSE



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

L'osso è costituito da una matrice extra-cellulare contenente collagene (osteoidi), 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 osteoidi 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 osteoidi 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 riassorbimento 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 verifichi 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 corticosteroidi di lunga durata

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,

- negli animali con scheletro osseo le funzioni sono 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 -carbossigluttammico 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 $1,25-(OH)_2D$, la forma attiva della vitamina D

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

- una infusione endovenosa di glucosio aumenta la secrezione di insulina
- aumenta l'ingresso di glucosio nella cellula
- quindi la 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-transportatore sodio-fosfato: NPT2a (*Na phosphate transporter*)
- Il successivo trasporto del fosfato dalla cellula all'interstizio avviene con l'aiuto di 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

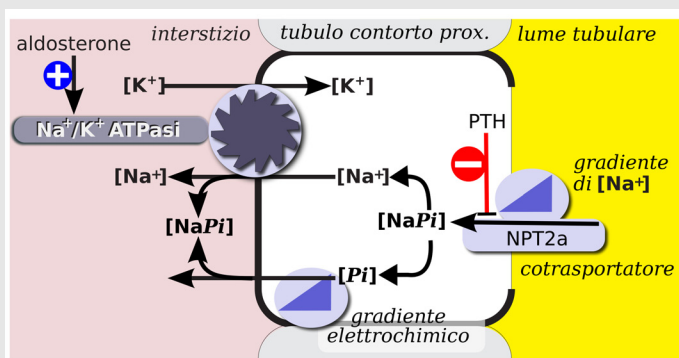


Figura 29.7. Regolazione dell'escrezione renale di fosfato. PTH: paratormone; NPT: Na-phosphate transporter; Pi: fosfato inorganico; Na^+/K^+ ATPasi: pompa sodio-potassio

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

Regolazione genica

Figura 29.8. La regolazione di NPT2a e la sintesi di $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$ nel tubulo prossimale renale. Da Kronenberg (2002) modificato

NPT: Na-phosphate transporter (trasportatore di Na-fosfato); FGF: fibroblast growth factor (fattore di crescita dei fibroblasti); PTH: paratormone

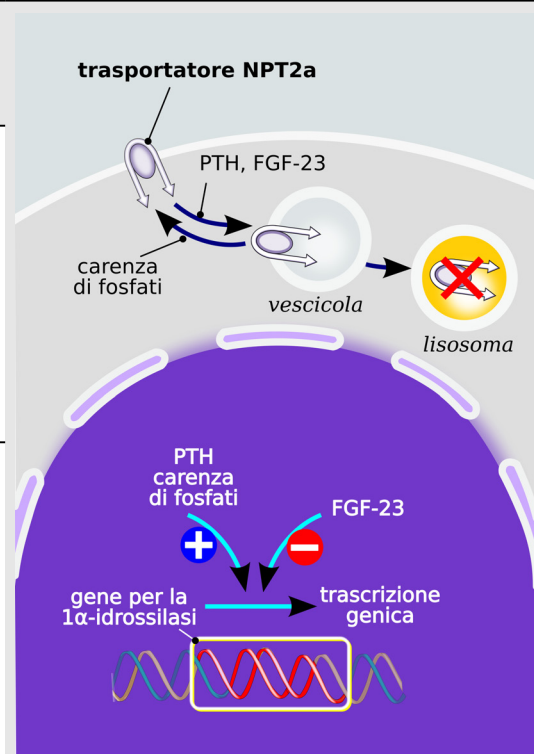
- ☞
- Il PTH ed il fattore di crescita per i fibroblasti FGF-23 conducono entrambi ad una rapida internalizzazione e susseguente distruzione nei lisosomi di NPT2a (co-transportatore per sodio-fosfato)
 - Una dieta povera di fosfati provoca l'inserzione NPT2a nella membrana plasmatica
 - PTH ed una dieta povera di fosfati stimolano la produzione di mRNA per la $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$ 1α -idrossilasi
 - FGF-23 abbassa i livelli di mRNA per lo stesso enzima

Implicazioni cliniche

☞ Si sono osservate svariate situazioni di mutazioni in FGF-23 e NPT2a associate a

- disturbi nella mineralizzazione dell'osso
- disturbi nella deposizione renale di fosfati di calcio (nefrocalcinosi)

Importanti variazioni nell'attività FGF-23 sono probabilmente alla base dell'osteomalacia (de-mineralizzazione ossea) che si osserva in parecchi tumori maligni



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 22/06/2011

mdtext.com/parathyroid

visitato il 30/12/2007

accessibile il 22/06/2011

