

# Calcio, fosfato, magnesio e vitamina D

## Calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ )

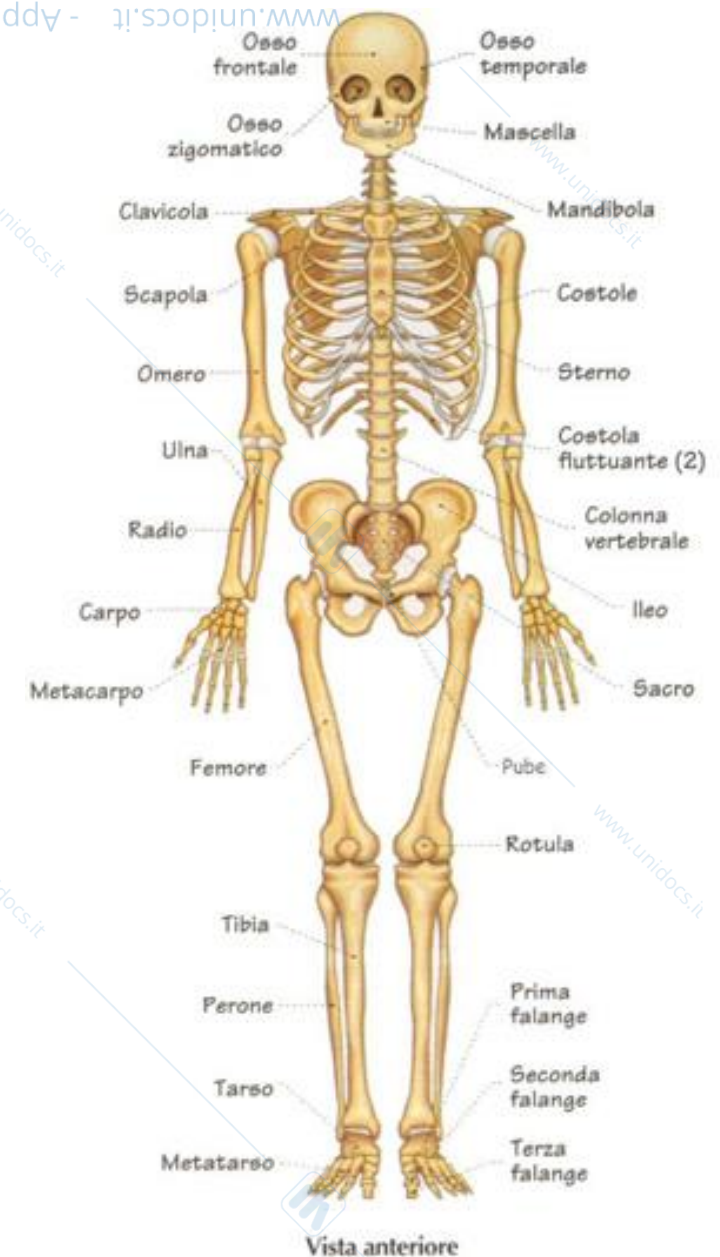
- elemento più abbondante del corpo umano (dopo O, C, H, N)
- 1200 g in totale nell'uomo adulto di cui 99% nello scheletro

## Fosforo (fosfato)

- 850 g totali nel corpo umano di cui 85% nello scheletro
- 14% nei tessuti molli
- 1% nei fluidi extracellulari

## Magnesio ( $\text{Mg}^{2+}$ )

- 25 g totali nel corpo umano
- 54 % del totale nello scheletro (pari a circa 16 g)
- 45% tessuti molli
- 1% nel siero e fluidi extracellulari



**Le ossa costituiscono una riserva di Calcio, Fosfato e Magnesio**

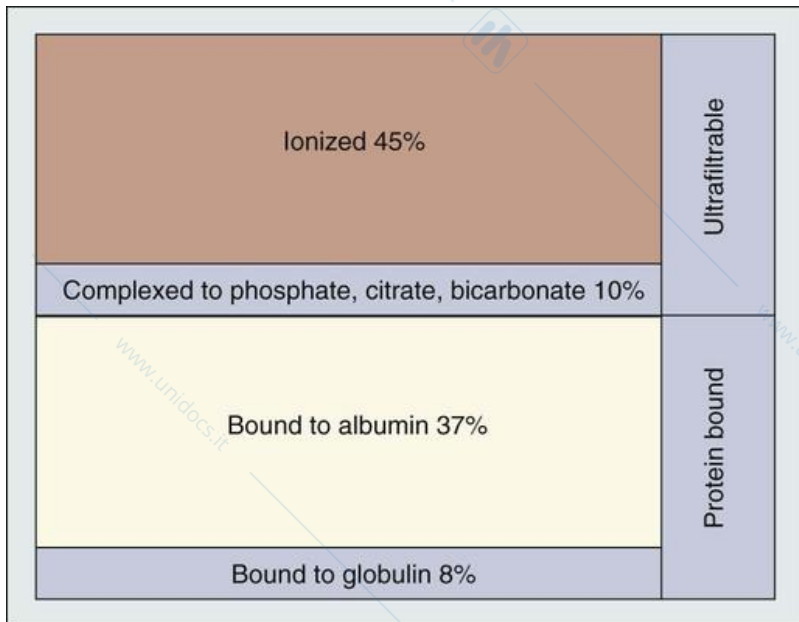
# Distribuzione corporea del Calcio e Omeostasi

1200 g nel maschio adulto

**Ossa e denti (99%)**  
idrossiapatite  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$



**Extraosseo (1%)**  
**Siero e fluidi extracellulari (2,4 mM)** → Deve essere mantenuto costante  
•45% come  $\text{Ca}^{2+}$   
•10% come sale di fosfato, o di citrato  
•45% legato a proteine (37% ad albumina)  
**Intracellulare**  
•90-99% in mitocondri e reticolo endoplasmatico  
•100 nM ( $10^{-7}$  M) nel citosol, ~10.000 volte più basso dell'extracellulare



## Funzioni del calcio extra-osseo

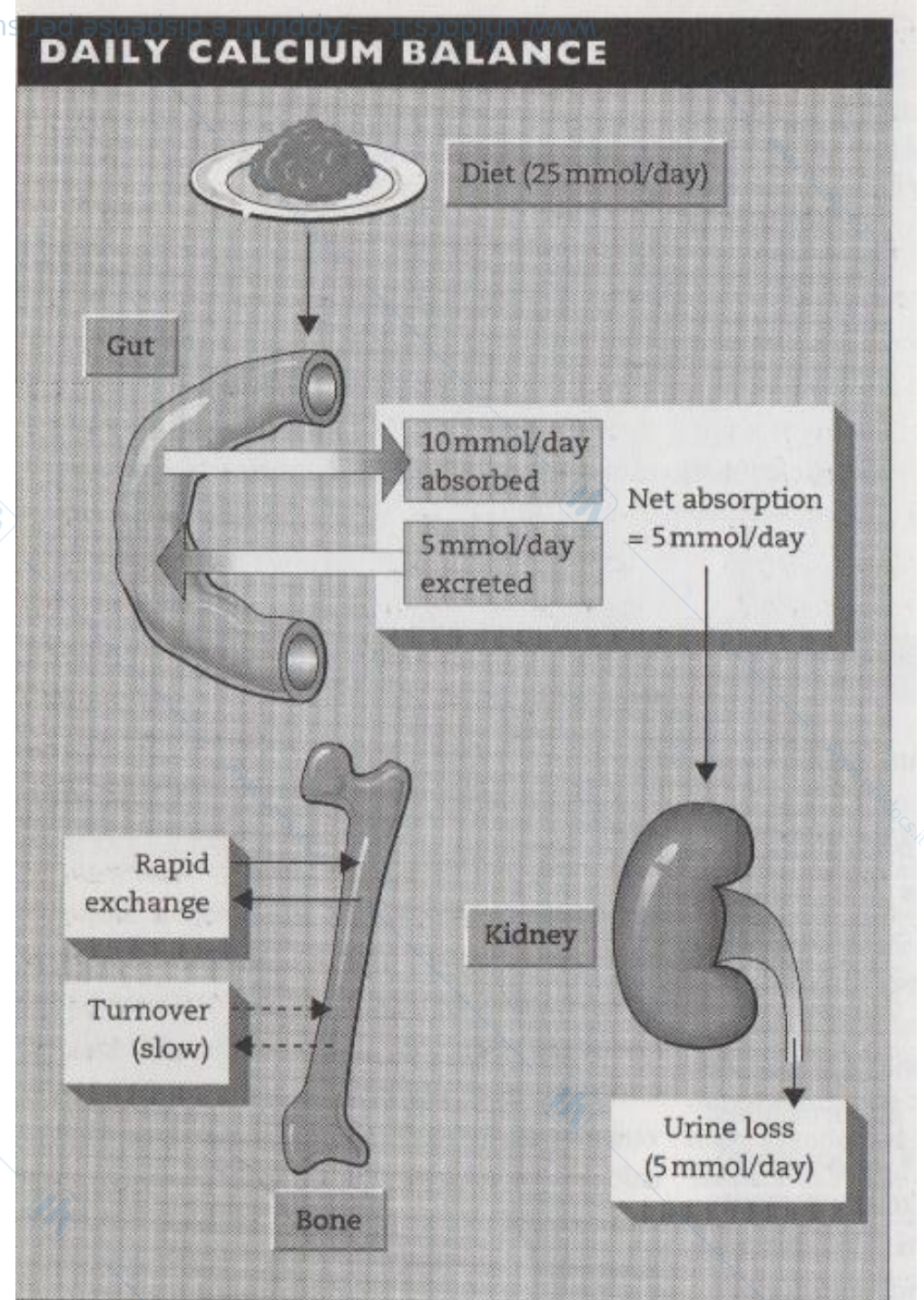
### **Come secondo messaggero**

- Contrazione muscolare
  - Rilascio di neurotrasmettitori
  - Assemblaggio dei microtubuli
  - Secrezione di ormoni
  - Replicazione cellulare
  - Comunicazione inter-cellulare
  - Modulazione di attività enzimatiche
- Etc.

### **Attivazione di proteasi**

- Coagulazione del sangue
- Etc.

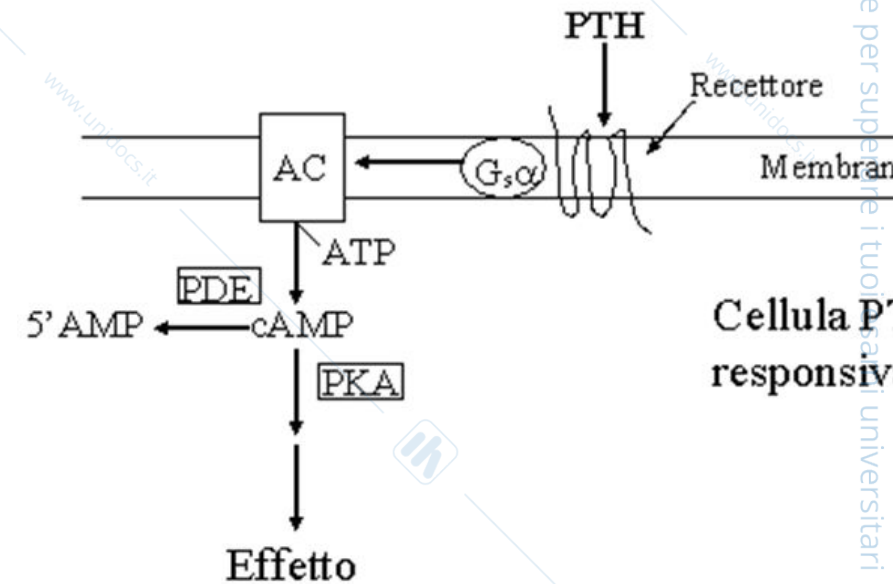
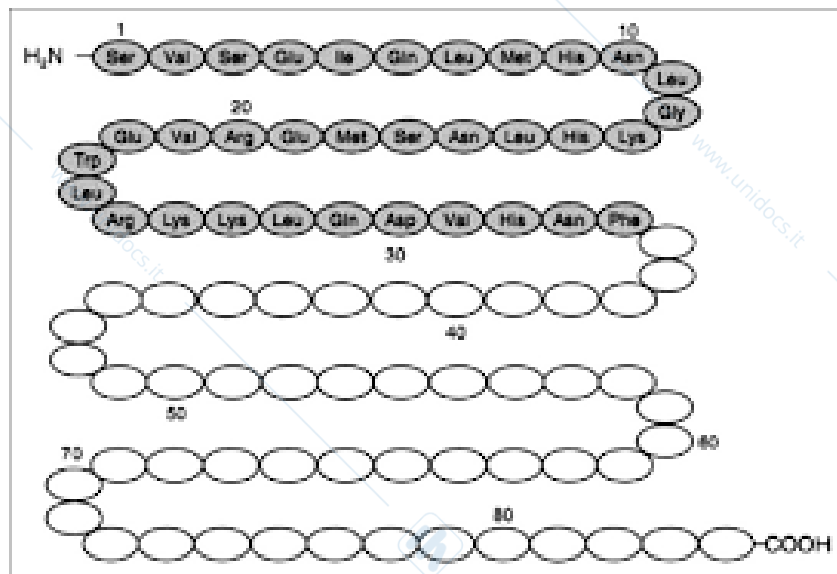
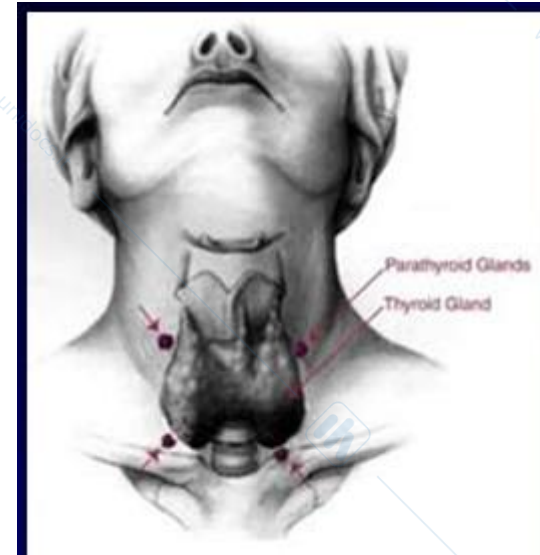
# OMEOSTASI DEL CALCIO





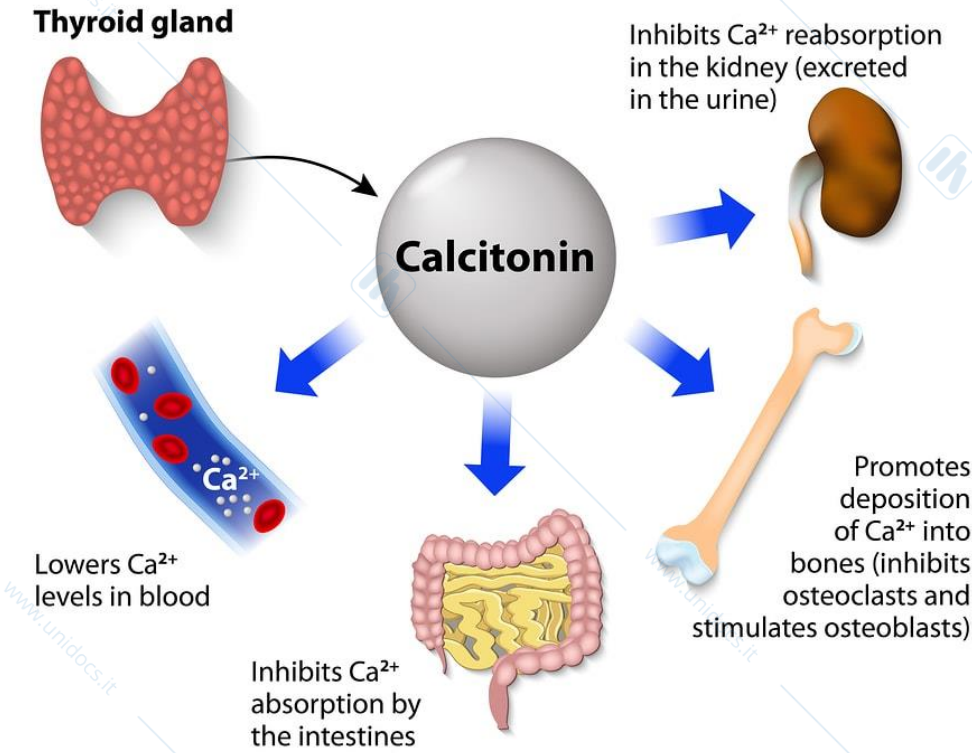
## PTH o ormone paratiroideo

- Ormone proteico, 34 amminoacidi (50 AA peptide segnale)
- Sintetizzato dalle paratiroidi per DIMINUIZIONE della [calcio] ematico libero
- **Consente il rilascio di calcio dalle ossa, osteoclasti**
- Previene l'escrezione renale del calcio, per riassorbimento a livello del tubulo distale
- **Facilita l'escrezione urinaria del fosfato**
- Induce la sintesi del 1,25 DHCC nel rene
- **La secrezione del PTH è indotta dal magnesio**

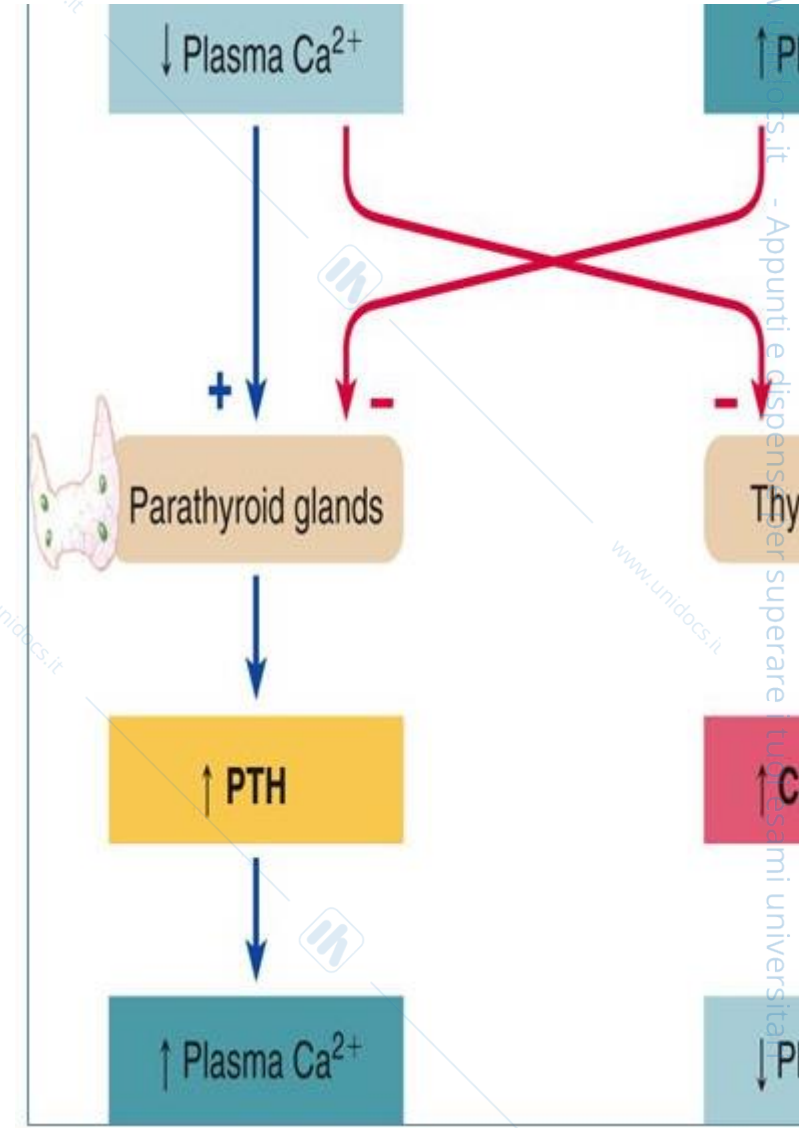


# CALCITONINA

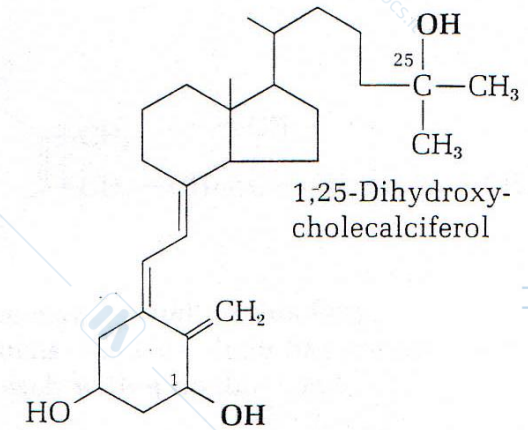
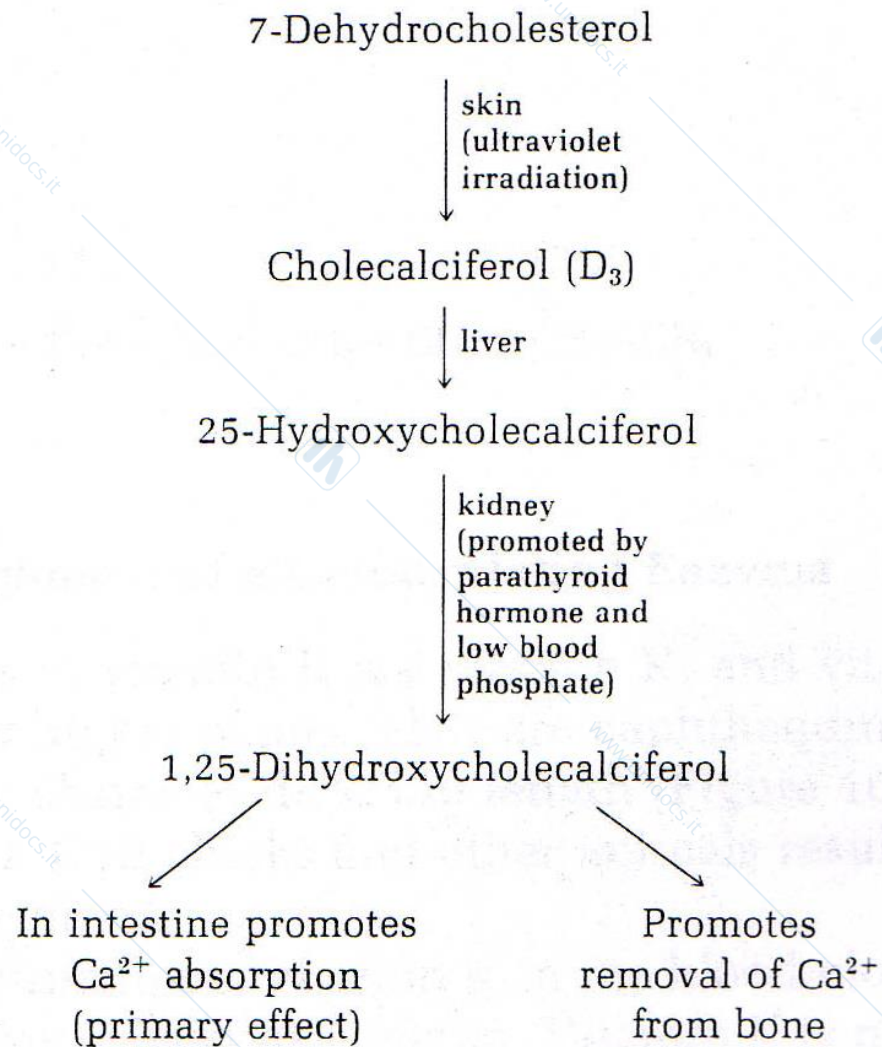
Ormone peptidico secreto dalla TIROIDE



# REGOLAZIONE DELLA SECREZIONE DELLA CALCITONINA da PARTE del CA



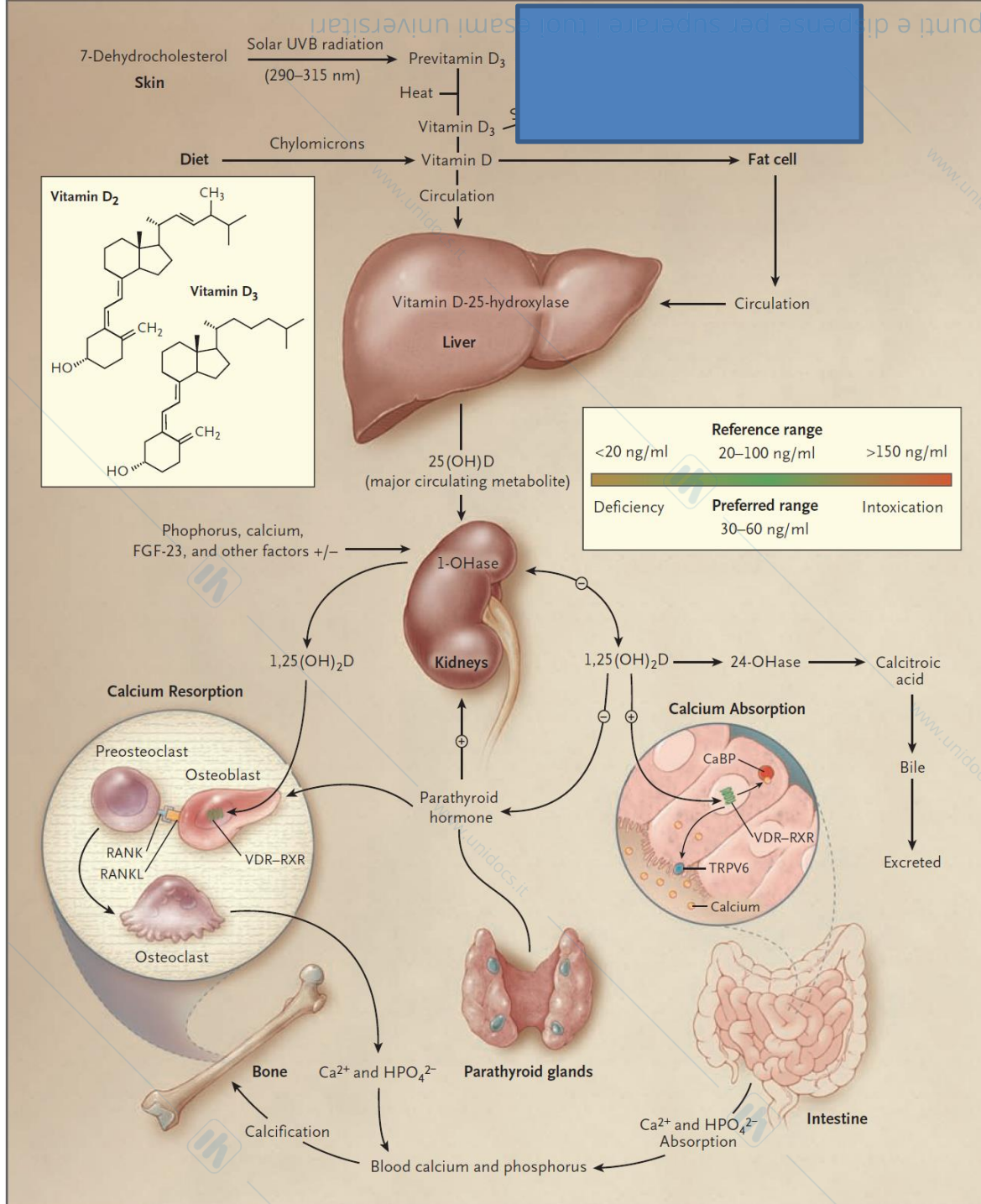
# LA VITAMINA D DERIVA DAL COLESTEROLO in tre passaggi: nella pelle, nel fegato, nel rene



Ormone attivo  
(1, 25 diidrossicolecalciferolo)

1,25 DHCC si lega al suo recettore nucleare VDR (Vitamin D Receptor) generando così un fattore di trascrizione (zinc finger)

La vitamina D2 (ergocalciferolo) proviene dalla diete



Holick MF, N Engl J Med 2007;357:266-81.

Quando [Ca<sup>2+</sup>] plasmatica diminuisce

- Aumenta la secrezione di PTH
- Aumenta la produzione di 1, 25 DHCC nel rene e in circolo

### Nell'intestino

- 1, 25 DHCC-VDR-RXR attivano la trascrizione di CaBP(calbindina) e TRPV6
- aumenta l'ingresso di Ca<sup>2+</sup> intestinale
- aumenta la [Ca<sup>2+</sup>] plasmatica

### Nell'osso

- 1, 25 DHCC -VDR-RXR differenziano le cellule staminali in osteoclasti
- Il calcio viene rilasciato dall'osso
- aumenta la [Ca<sup>2+</sup> ] plasmatica

**1, 25 DHCC inibisce la sua stessa sintesi nel rene**

## La vitamina D si misura di solito quantificando i livelli di 25 (OH) colecalciferolo

(metabolita più abbondante in circolo)

**v. r.**

**carenza:** <10 ng/mL

**insufficienza:** 10 - 30 ng/mL

**sufficienza:** 30 - 100 ng/mL

**tossicità:** >100 ng/mL

Mediante Cromatografia liquida-spettrometria di massa (LC-MS)

### Si misura in

- Anziani
- Donne in menopausa
- Ipocalcemia o ipercalcemia
- Sospetto rachitismo o osteomalacia
- Individui in terapia per osteoporosi

## La misura del calcitriolo (1,25-diidrossivitamina D)

E' utile per la diagnosi di malattie renali

- Un livello elevato di calcitriolo si ha per eccesso di ormone PTH o in presenza di malattie (sarcoidosi, linfomi) in cui si ha la produzione di calcitriolo al di fuori dei reni.

# CALCEMIA

[calcio] sierico

v.r. 2,4 mM

Nel plasma eparinizzato

Nel laboratorio si misura il calcio totale (legato + libero)

Il calcio LIBERO è la frazione metabolicamente attiva, che influenza la sintesi di PTH

La percentuale di calcio LIBERO aumenta in ACIDOSI e diminuisce in ALCALOSI

Per calcolare il calcio LIBERO è utile la misurazione contemporanea dell'albumina

correggendo la calcemia totale mediante varie formule che tengono conto della concentrazione di albumina

[Calcio] corretta = [calcio misurata] + 0,02 x (47-[albumina])

[Calcio] in mmoli/l

[albumina] in g/L

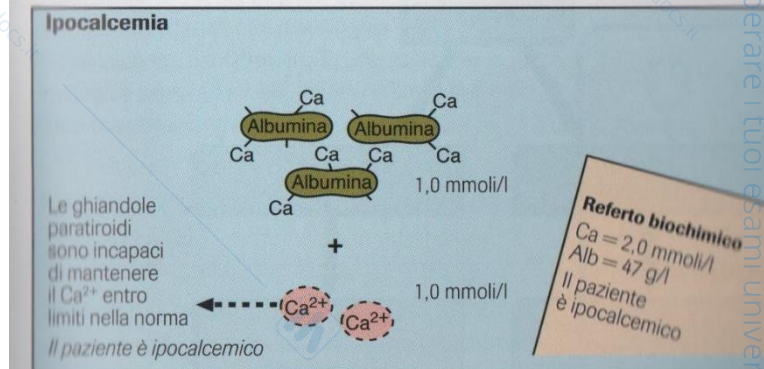
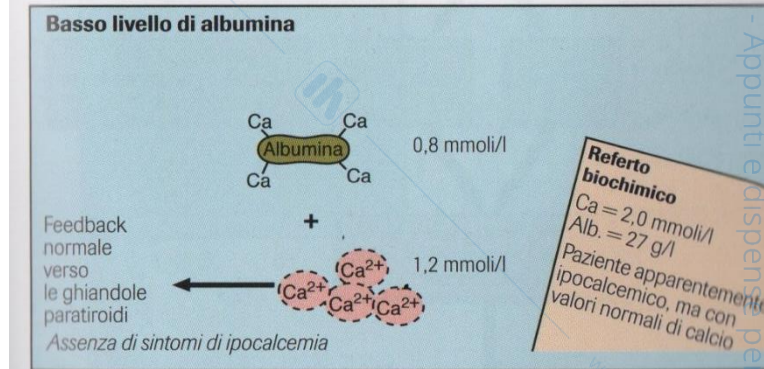
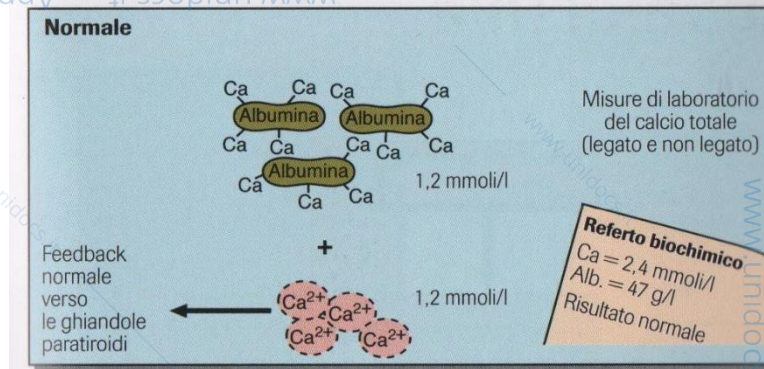
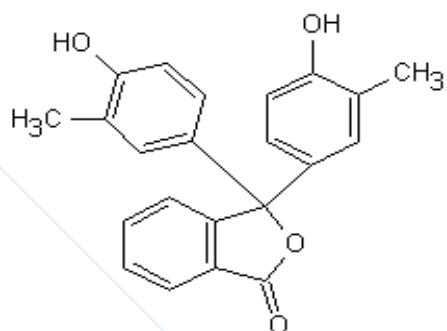


Fig. 3 Legame del calcio all'albumina.

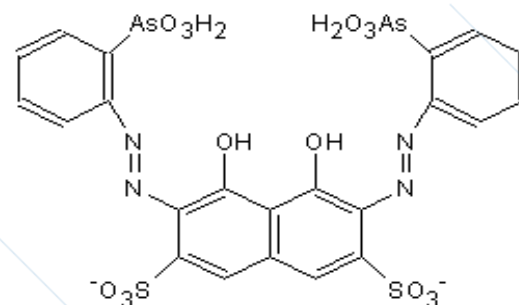
# Come si misura il calcio

- **Metodo spettrofotometrico**
  - arsenazo III, in ambiente acido, forma col calcio un complesso che assorbe a 650 nm
  - cresoltaleina, in ambiente alcalino, forma un cromoforo che assorbe a 580 nm
- Con la spettrofotometria di assorbimento atomico (raramente)
- Metodo potenziometrico, usando un elettrodo calcio-specifico

cresoltaleina



arsenazo III



# IPOCALCEMIA

## Cause

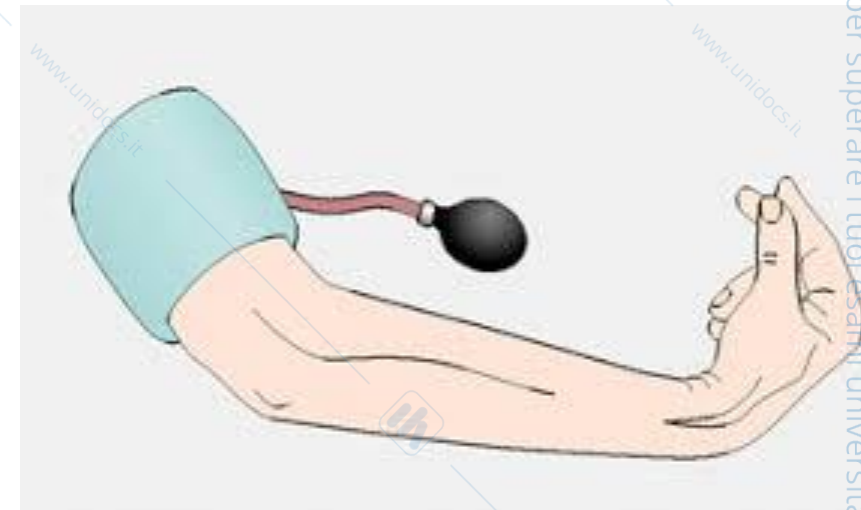
- Ipoparatiroidismo
- Pseudoipoparatiroidismo (resistenza all'azione del PTH)
- Deficienza di vitamina D
- Malattia renale (non si produce 1,25 DHCC)

## Sintomi clinici

- Tetania
- Irritabilità neuromuscolare (segno di Trousseau)
- Crampi muscolari
- Convulsioni
- Cambiamenti ECG

## SEGNO DI TROUSSEAU

Il manicotto dello sfigomanometro viene gonfiato poco al di sopra della pressione arteriosa sistolica per circa 2 min  
La mano si piega in seguito ad uno spasmo carpale



# IPERCALCEMIA

## Cause

- Iperparatiroidismo primario, adenoma delle paratiroidi (PTH alto)
- Tumori (PTH normale)
  - Tumori solidi con metastasi ossee (con attivazione di osteoclasti)
  - Tumori che producono PTHrP (proteina con funzione analoga al PTH)
  - Mieloma multiplo
- Ipercalcemia ipocalciurica familiare (FHH) (possibile in pazienti giovani, PTH alto)

## Ipercalcemia grave

[calcio] sierico > 3,5 mM

endovena di soluzione salina, per il ripristino della GFR

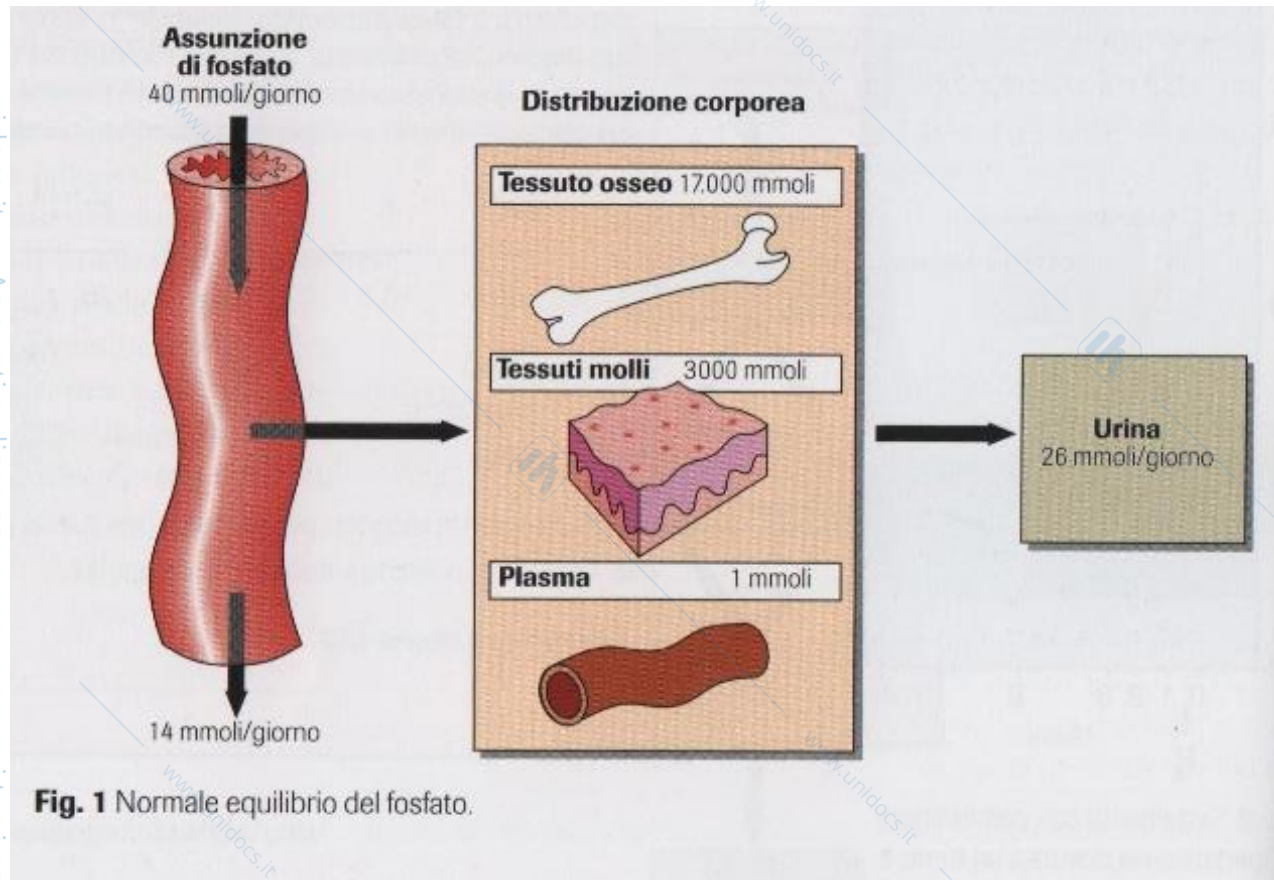
Trattamento con PAMIDRONATO (un bifosfonato) con potente azione di inibizione dell'attività osteoclastica

Riduce il rilascio del calcio dall'osso

## Sintomi clinici

- Letargia, confusione, depressione
- Dolori addominali, vomito, costipazione
- Sete, poliuria, calcoli renali
- Aritmie cardiache

# FOSFATO (fosforo)



85% del totale nello scheletro  
14% tessuti molli  
1% fluidi extracellulari

## Plasma

70% organico (fosfolipidi delle lipoproteine)  
30% inorganico  
**v.r. 0.80-1.40 mM nel siero**

## Intracellulare

5-20 mM

**L'omeostasi viene mantenuta grazie alla regolazione del riassorbimento tubulare pro  
da parte del paratormone (PTH)**

## **IPERFOSFATEMIA**

- Insufficienza Renale
- Ipoparatiroidismo
- Pseudoiperparatiroidismo (resistenza all'azione del PTH)
- Ridistribuzione (fuoriuscita dalle cellule) (Tumori, Rabdomiolisi)

Se  $< 0,4$  mM

Dolori muscolari

Debolezza

## **IPOFOSFATEMIA**

- Iperparatiroidismo
- Carenza di vitamina D
- Malassorbimento
- Alcalosi respiratoria (il fosfato si sposta nelle
- Chetoacidosi diabetica

# MAGNESIO

## Il più abbondante catione intracellulare dopo il potassio

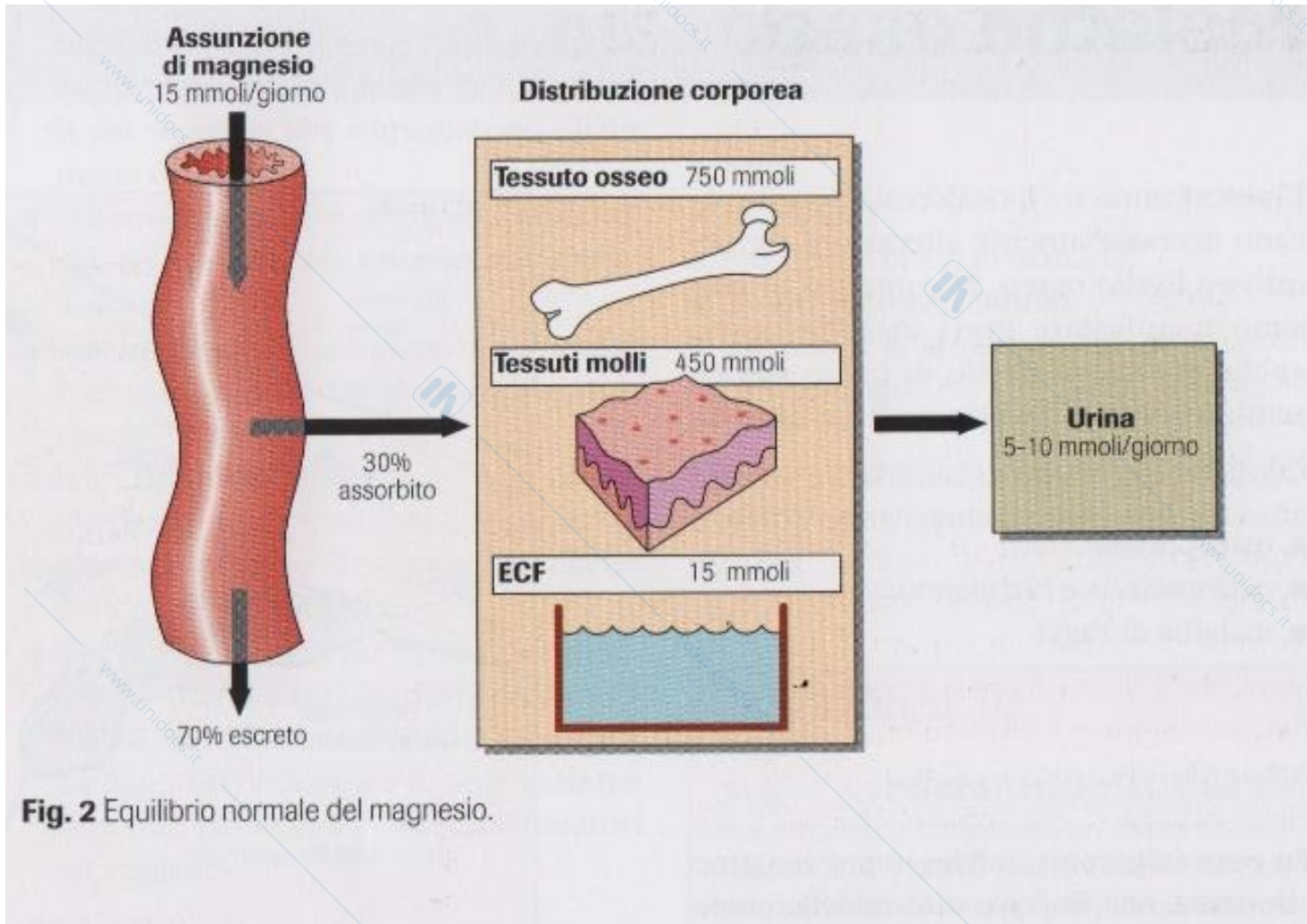


Fig. 2 Equilibrio normale del magnesio.

v.r. nel siero 0.7-1.0 mM (17-20 mg/dl)

## Magnesio ( $Mg^{2+}$ )

### 25 g totali nel corpo umano

~54 % del totale nello scheletro (pari a circa 16 g)

~ 45% tessuti molli (27% solo nel muscolo)

<1% nel siero (0,7-1 mM) e liquidi extracellulari

### Funzioni

- **Coinvolto nel meccanismo d'azione di >300 enzimi**

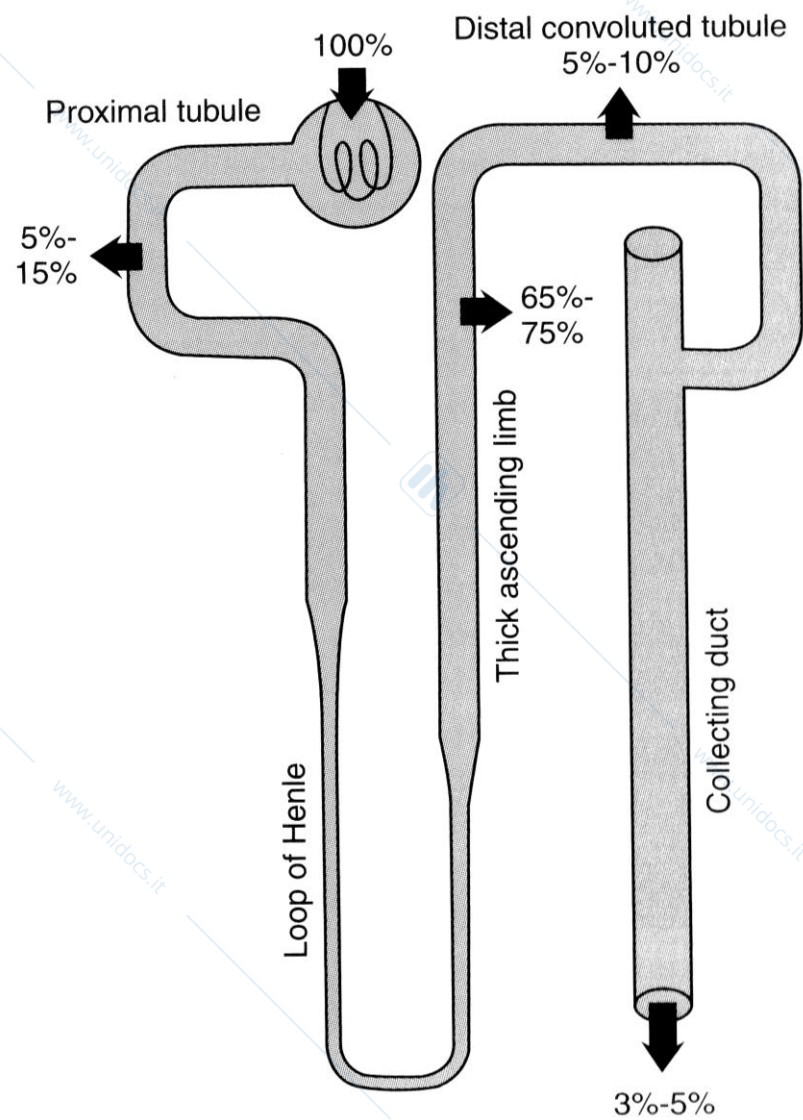
biosintesi dei lipidi, proteine e acidi nucleici (RNA e DNA polimerasi), formazione di c-AMP (adenilato ciclasi), glicolisi, trasporto di membrana ATP-dipendente etc.

- **Legato all'ATP, fosfocreatina, miosina**

- **Bloccante naturale dei canali di  $Ca^{2+}$ :** carenza di  $Mg^{2+}$  porta all'aumento di  $Ca^{2+}$  intracellulare

- **Aumenta la secrezione del PTH**

Maggiore è l'attività metabolica di una cellula maggiore è il suo contenuto in magnesio (es. epatociti 4 volte più degli eritrociti)



## Il rene è responsabile dell'omeostasi del magnesio

In condizioni normali, viene riassorbito per >90%  
 Il rene conserva il magnesio in modo tanto più efficace minore è la concentrazione plasmatica

**MAGNESIO** v. r. nel siero 0,7-1 mM

### **IPERMAGNESEMIA**

- Danno renale acuto o cronico
- Nausea
- Vomito

il magnesio regola l'omeostasi del calcio agendo sulla secrezione di PTH (l'ipomagnesemia porta ad una riduzione della secrezione di PTH)

### **IPOMAGNESEMIA**

- Malassorbimento, o bassa assunzione
- Diuresi osmotica
- Trattamento con cisplatino
- Trattamento con immunosoppressori (ciclosporina)

#### **Sintomi simili alla IPOCALCEMIA**

- Debolezza muscolare
- Tetania
- Aritmie cardiache
- Convulsioni

## MALATTIE METABOLICHE DELL'OSSO

- **Rachitismo e Osteomalacia**
- **Osteoporosi**
- **Malattia di Paget**

### Marcatori da misurare

- Calcemia
- Albumina
- Fosfatemia
- ALP

### Approfondimenti

- PTH
- Magnesio
- 25 HCC
- Osteocalcina
- Idrossiprolina urinaria
- Deossipiridinolina urinaria
- Telopectidi del collagene

## SINDROMI DA CARENZA di VITAMINA D (1,25 DHCC)



### **RACHITISMO nel bambino**

Dovuto a carenza di vit D in età pediatrica

Si manifesta con

- Ritardo nella chiusura delle fontanelle
- Allargamento delle epifisi
- Deformità toraciche (rosario rachitico)

### **OSTEOMALACIA nell'adulto**

• Demineralizzazione progressiva dell'osso  
• Rammollimento e curvatura delle ossa lunghe

(bassa densità ossea)

- Deformità scheletriche
- Dolore
- Aumentato rischio di fratture (bacino, polso)

La carenza di vit D rappresenta un fattore di alto rischio per l'**OSTEOPOROSI**

# OSTEOPOROSI

## Malattia sistemica dello scheletro

Riduzione della massa ossea per unità di volume, aumento della fragilità ossea

Misurata mediante DEXA (Dual-Energy X Ray Absorptiometry, Densitometria a raggi X a doppia energia)

Colpisce più le donne che gli uomini

### Cause probabili (multifattoriale)

Carenza estrogenica, menopausa precoce, indotta

Scarsa assunzione di calcio

Assunzione di farmaci (es. cortisonici)

Immobilizzazione, vita sedentaria

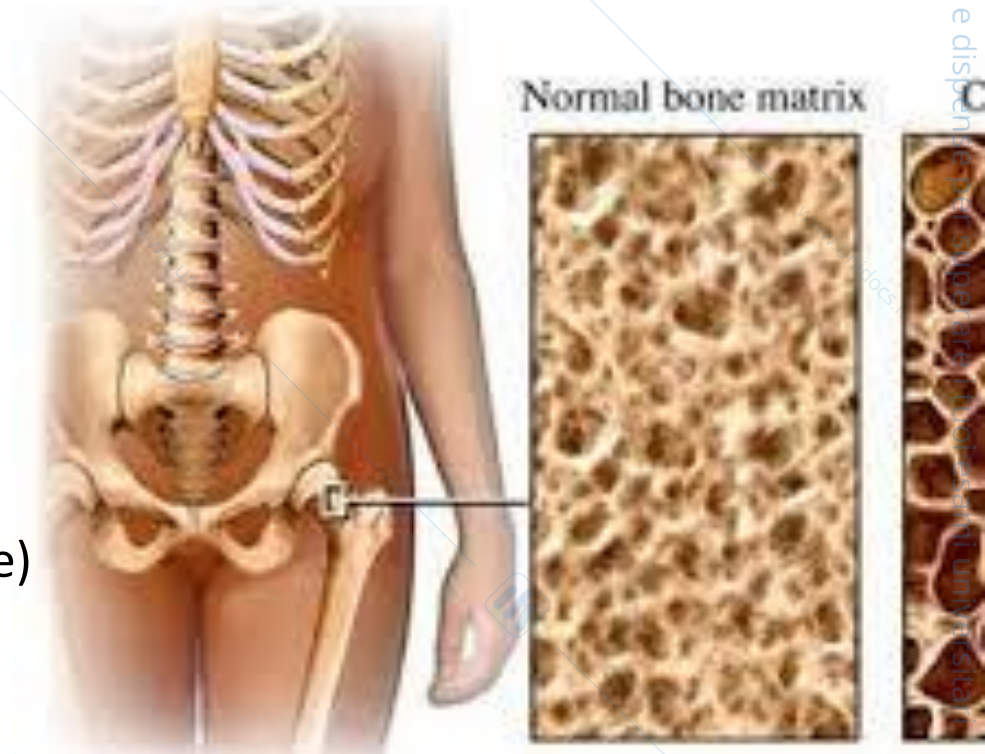
Fumo

Alcol

### Trattamento

Estrogeni, o agonisti del recettore degli estrogeni

Bifosfonato (inibisce la dissoluzione dell'idrossiapatite)



## MALATTIA ossea di PAGET

- Etiologia sconosciuta, multifattoriale
- Alterazione dell'equilibrio tra attività osteoblastica e osteoclastica
- Localizzato ad alcune ossa (bacino, cranio, vertebre, gambe), non generalizzato come l'osteoporosi
- Aumento dell'attività osteoclastica, aumento del turnover osseo
- Dolore alle ossa, deformazione
- **ALP altissima**
- idrossiprolina urinaria alta
- Osteocalcina alta
- **Calcemia e fosfatemia possono essere normali**

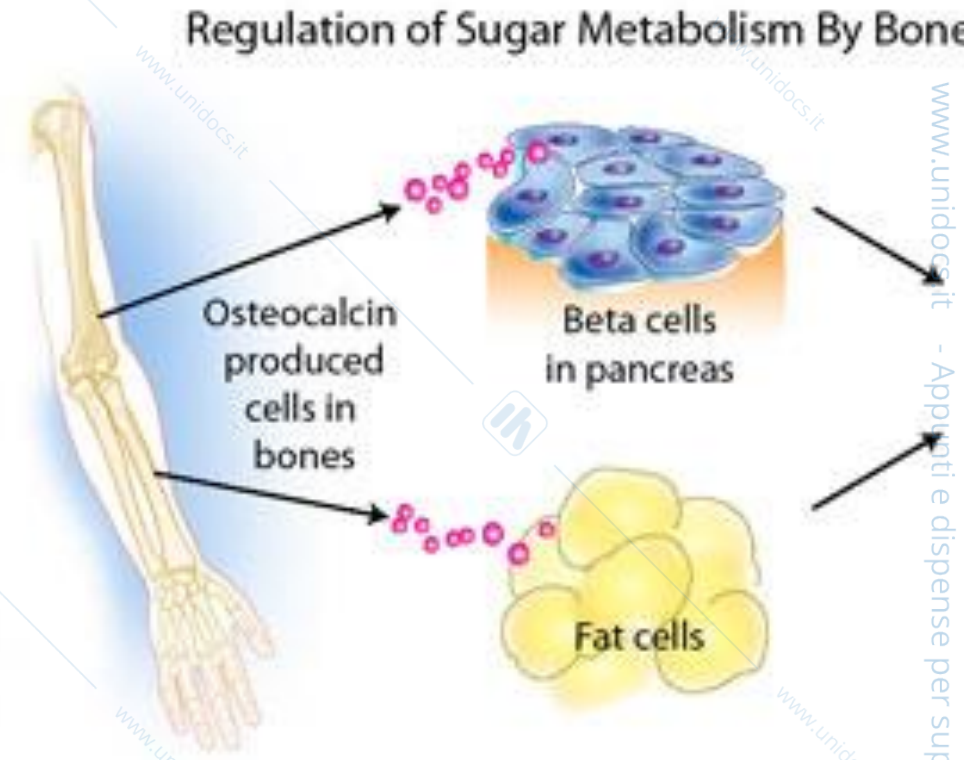
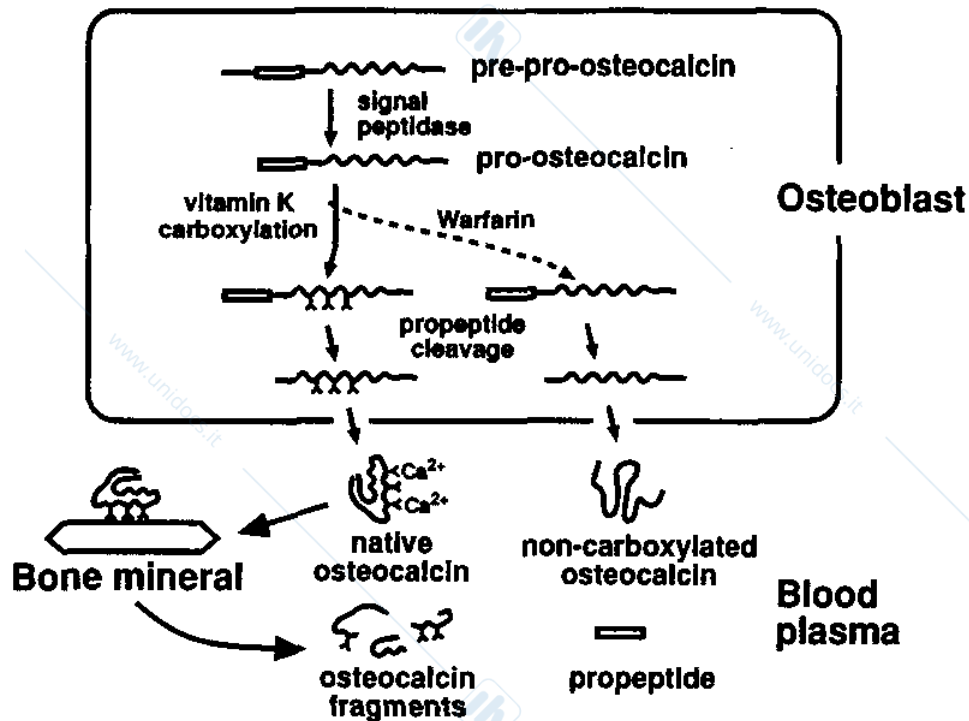


Grave deformità ossea associata a Paget - Si noti la ridotta densità del

# OSTEOCALCINA

## Marcatore della formazione ossea

- Proteina secreta solo dagli osteoblasti
- Contiene domini con GLA (gamma-carbossi glutammato)
- Coinvolta anche nella regolazione del metabolismo  
(aumenta la secrezione di insulina e adiponectina)



- Si misura nel siero con metodi immunologici con anticorpi mono- o policlonali  
Femmina: età fertile 6,5 - 42,3 ng/mL;  
menopausa 5,4 - 59,1 ng/mL;  
Maschio: 4,6 - 65,4 ng/mL
- Livelli elevati nel morbo di Paget, osteoporosi, iperparatiroidismo, osteomalacia

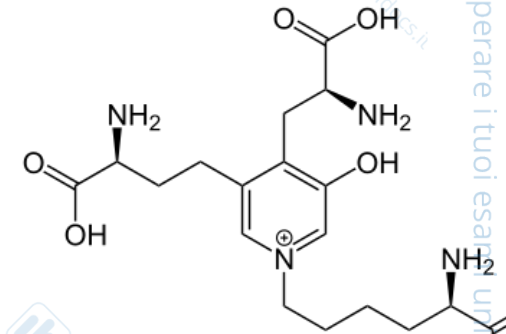
# MARCATORI DEL RIASSORBIMENTO OSSEO

## IDROSSIPROLINURIA (nelle urine delle 24 ore) (troppo influenzabile dalla dieta)

- Idrossiprolina è un imminoacido, marcatore del turn over del collagene
- Si misura mediante HPLC
- Aumenta nella malattia di Paget, nell'osteomalacia, nelle neoplasie ossee primitive e secondarie, nell'osteoporosi
- Prima e durante l'esame non bisogna assumere alimenti contenenti collagene

## DEOSSIPIRIDINOLINA (nelle urine delle 24 ore) (più affidabile)

- Marcatore del riassorbimento dell'osso, dell'attività osteoclastica
- Formato da **due residui di idrossilisina e una di lisina**
- Derivato dai legami crociati del collagene
- Si misura mediante HPLC



# MARCATORI DEL RIASSORBIMENTO OSSEO

**TELOPEPTIDI del collagene:** valori elevati indicano che si sta consumando matrice ossea

8 amminoacidi ciascuno, filtrati dal glomerulo

Riscontrabili nel siero e nelle urine con metodi immunometrici

## NTX

**Telopeptide N terminale**

Porzione aminoterminale del collagene tipo I (che costituisce più del 90% della matrice organica di  
(prodotto dall'attività collagenasica della catepsina K degli osteoclasti)

## CTX

**Telopeptide C terminale**

porzione carbossiterminale del collagene tipo I

**Nell'osteoporosi, valori sierici**

CTX minore di 100 **pg/ml** (alto rischio)

CTX compreso tra 100-150 **pg/ml** (rischio moderato)

CTX superiore a 150 **pg/ml** (rischio minimo o nullo)