

# ENDOCRINOLOGIA E MALATTIE DEL METABOLISMO

Prof. Alfonso Bellia

Dipartimento di Medicina Interna  
Università di Roma "Tor Vergata"

## METABOLISMO CALCIO-FOSFORO

# Omeostasi del calcio-fosforo extracellulare

- Il **calcio** totale presente nell'organismo ammonta a circa 1000 g (di cui il 99% nello scheletro osseo)
- Il calcio extracellulare (ematico) rappresenta lo 0.9% del calcio totale e si distribuisce in tre frazioni:
  1. Calcio legato alle proteine plasmatiche (40%)
  2. Calcio ionizzato (50%)
  3. Calcio legato a fosfati, carbonati, citrati (10%)

## Alcune delle azioni fisiologiche del calcio

- E' un componente del tessuto osseo
- E' necessario al normale funzionamento di alcuni enzimi
- E' importante nei processi di coagulazione del sangue
- E' necessario per il mantenimento della normale permeabilità al sodio delle cellule nervose.
- E' coinvolto nel processo di neurotrasmissione.
- E' coinvolto nell'accoppiamento eccitazione-contrazione nelle cellule muscolari
- Funziona da segnale intracellulare per alcuni ormoni

# Omeostasi del calcio-fosforo extracellulare

- La forma biologicamente attiva è il **calcio ionizzato**, necessario per la contrazione delle fibre muscolari striate, delle fibrocellule muscolari lisce, per la conduzione del segnale da parte delle fibre nervose
- Calcemia normale 8.5-10.6 mg/dl
- Fabbisogno giornaliero 12-15 mg/Kg/die nell'adulto

# FABBISOGNO GIORNALIERO DI CALCIO

Neonati	400-600 mg
Bambini	800-1200 mg
Adolescenza	1000-1300 mg
Gravidanza	1500 mg
Allattamento	2000 mg
Pre-menopausa	800-1000 mg
Post-menopausa/senilità	1500 mg

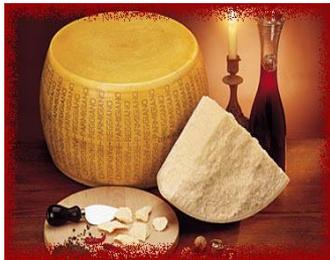
**Adulto**      **Bilancio calcio in equilibrio**

**Bambino**      **Bilancio calcio positivo**

**Anziano**      **Bilancio calcio negativo**

# CIBI RICCHI IN CONTENUTO DI CALCIO

Latte e prodotti di derivazione del latte sono le fonti principali di calcio dietetico (caseina)



FORMAGGI (max parmigiano 1300 mg/100 g, pecorino: 1200 mg/100 g)



LATTE

120 mg/100 g



ORTAGGI (max cavolo 179 mg/100 g)



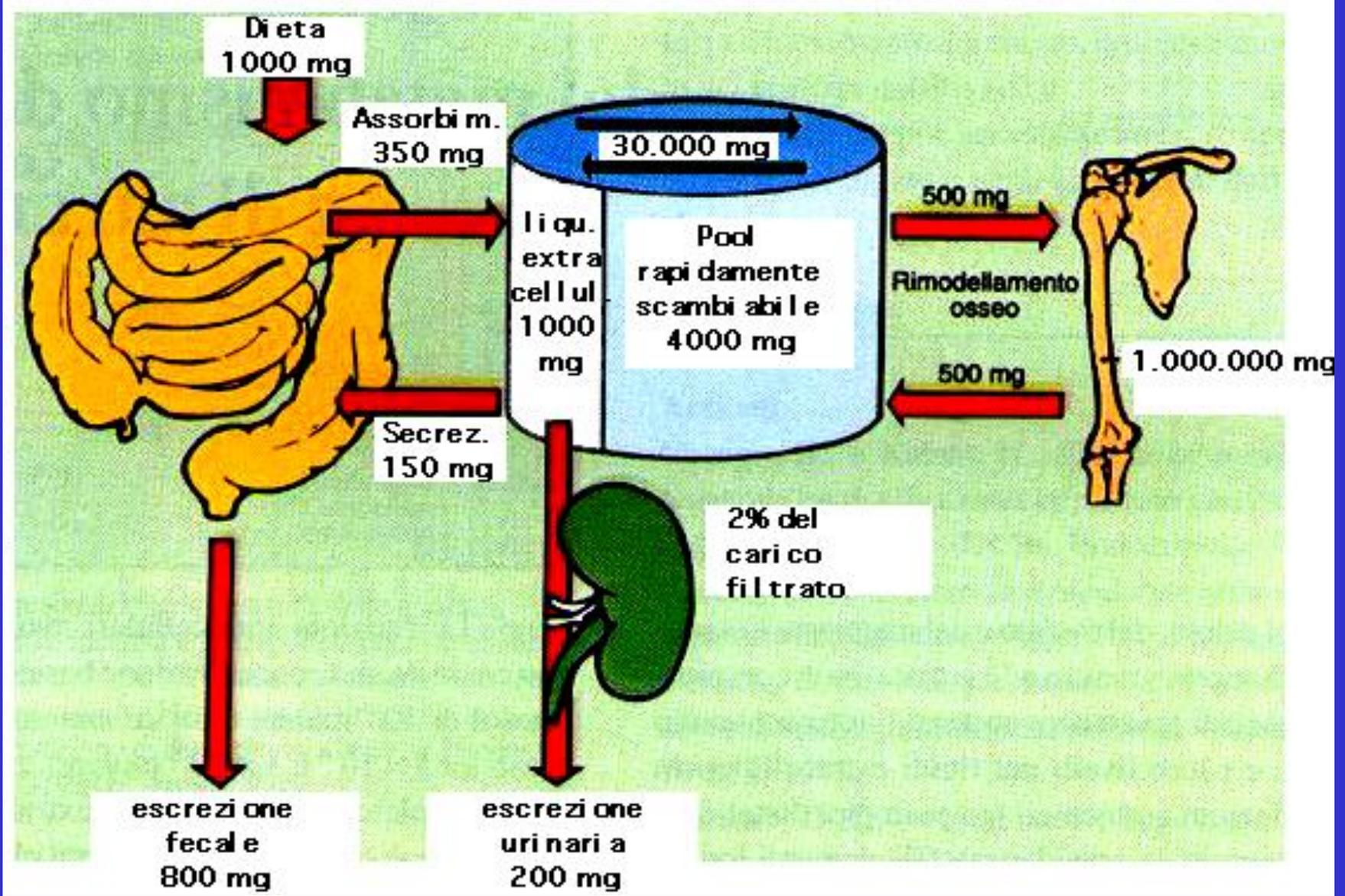
PESCE (max sarde 150 mg/100 g, polpo 144 mg/100g)



FRUTTA SECCA  
(mandorle 234 mg/100 g  
nocciole 250 mg/100 g)

# Assorbimento del Calcio

- Assorbimento attivo: pompa  $\text{Ca}^{++}$  -ATPasi, proteine di trasporto del  $\text{Ca}^{++}$  attraverso l'epitelio intestinale (CaBP)
- VitD regola sintesi intestinale di CaBP
- Diffusione passiva

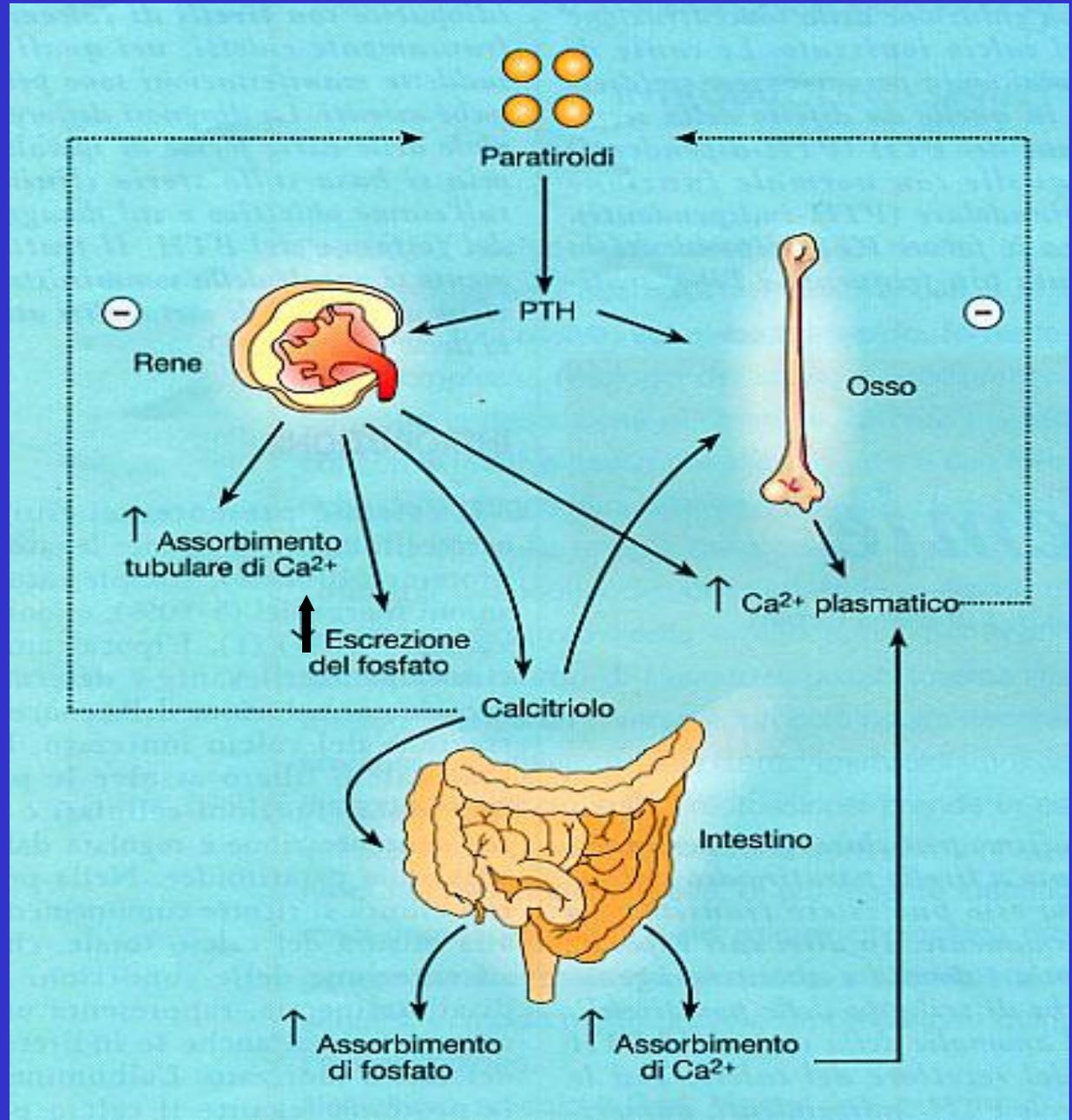


# Omeostasi del Calcio

L'omeostasi del calcio dipende da:

- **PTH** (paratormone): ipercalcemizzante  
Le paratiroidi rispondono rapidamente a decremento del calcio con incremento della sintesi di PTH
- **Vitamina D**: ipercalcemizzante
- **Calcitonina**: ipocalcemizzante

# REGOLAZIONE ORMONALE DELL'OMEOSTASI DEL $\text{Ca}^{++}$



# Omeostasi del calcio-fosforo extracellulare

- Il **fosforo** totale presente nell'organismo ammonta a circa 600 g (di cui l'85% nello scheletro osseo)
- Il fosforo extracellulare (ematico) è presente in forma organica e inorganica:
  1. Fosforo legato alle proteine plasmatiche (15%)
  2. Fosforo ionizzato (50%)
  3. Fosforo legato a sodio, magnesio, calcio (35%)
- Fosforemia normale 2,6-4,5 mg/dl
- Fabbisogno giornaliero 15-20 mg/Kg/die nell'adulto

# Alcune delle azioni fisiologiche del fosfato

- Svolge funzioni di sistema tampone nel compartimento intracellulare
- E' un importante costituente di varie macromolecole quali: acidi nucleici, fosfolipidi, alcuni intermedi metabolici e fosfoproteine
- E' un componente del tessuto osseo (idrossiapatite)

# Metabolismo del fosfato

- Il metabolismo del fosfato è in stretto rapporto con quello del calcio
- Rapporto ottimale di concentrazione tra calcio e fosfato è 2/1
- L'elevazione della fosfatemia ha un effetto negativo sulla calcemia, in quanto i fosfati legano il calcio

# Fonti alimentari

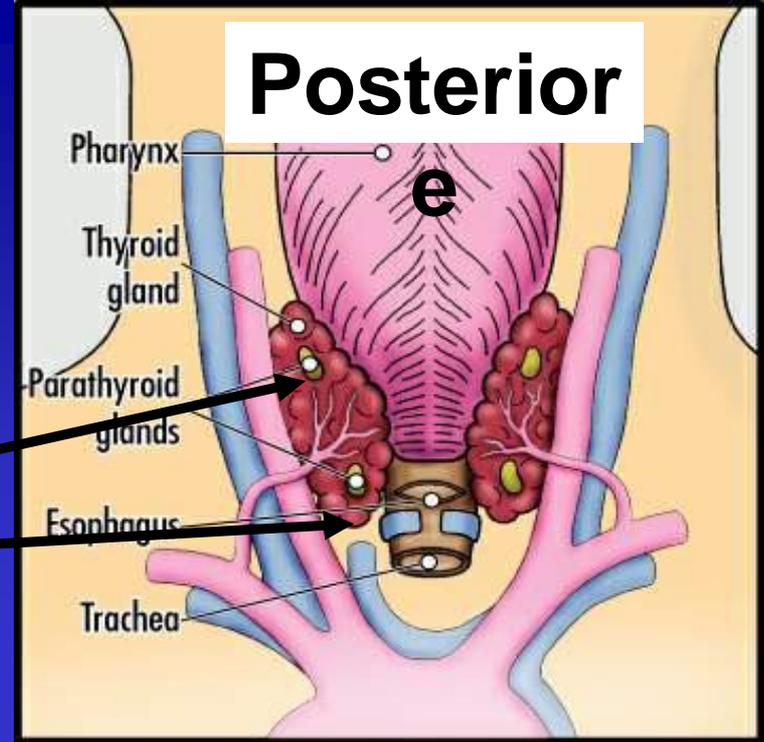
- Le concentrazioni più elevate si riscontrano nei cereali e nei legumi
- Altre fonti sono uova, carne, pesce
- La biodisponibilità del fosforo contenuto in alimenti animali è superiore a quella dei vegetali

# Regolazione del metabolismo calcio-fosforo

1. Paratormone
2. Calcitonina
3. Vitamina D

# Paratormone (PTH)

## Paratiroidi



E' un polipeptide di 84 aa, prodotto dalle gh. paratiroidi a partire da un precursore (preproPTH) di 115 aa

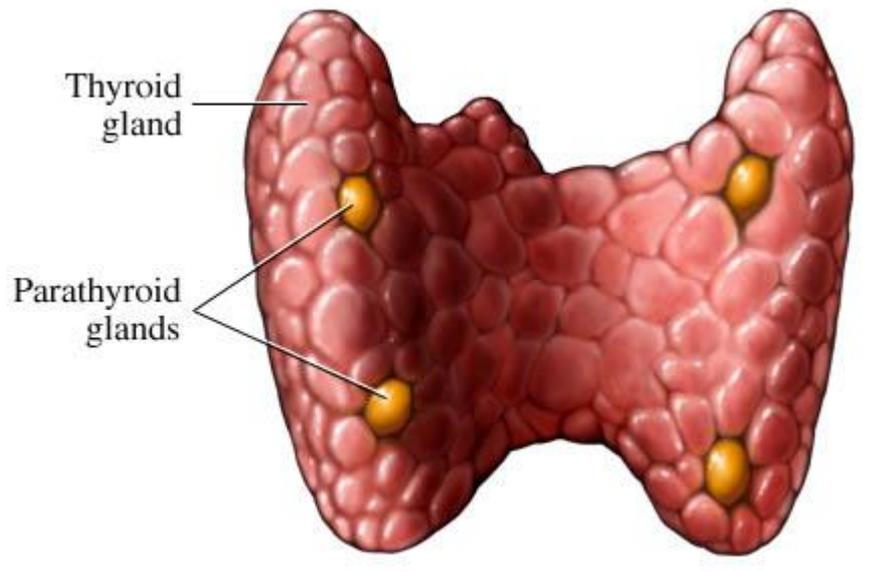
I primi 34 aa NH<sub>2</sub>-terminali sono essenziali per l'attività biologica e per il legame al recettore

Il gene che lo codifica si trova sul cromosoma 11

Circola in forma libera nel plasma

E' un ormone "calciotropo", responsabile del mantenimento del livello ematico di calcio

Thyroid gland



Thyroid gland

Parathyroid glands

Parathyroid gland

# Metabolismo del PTH

## Regolazione della sintesi

1. La trascrizione del gene del PTH viene stimolata dall'ipocalcemia (tramite il calcium sensign receptor), dalla ritenzione di fosforo, dai glucorticoidi e dagli estrogeni.
2. La trascrizione viene invece inibita dal calcitriolo, dall'ipercalcemia e dalla calcitonina
3. L'ipercalcemia inoltre può stimolare la degradazione intracellulare del PTH

# PARATORMONE (PTH)

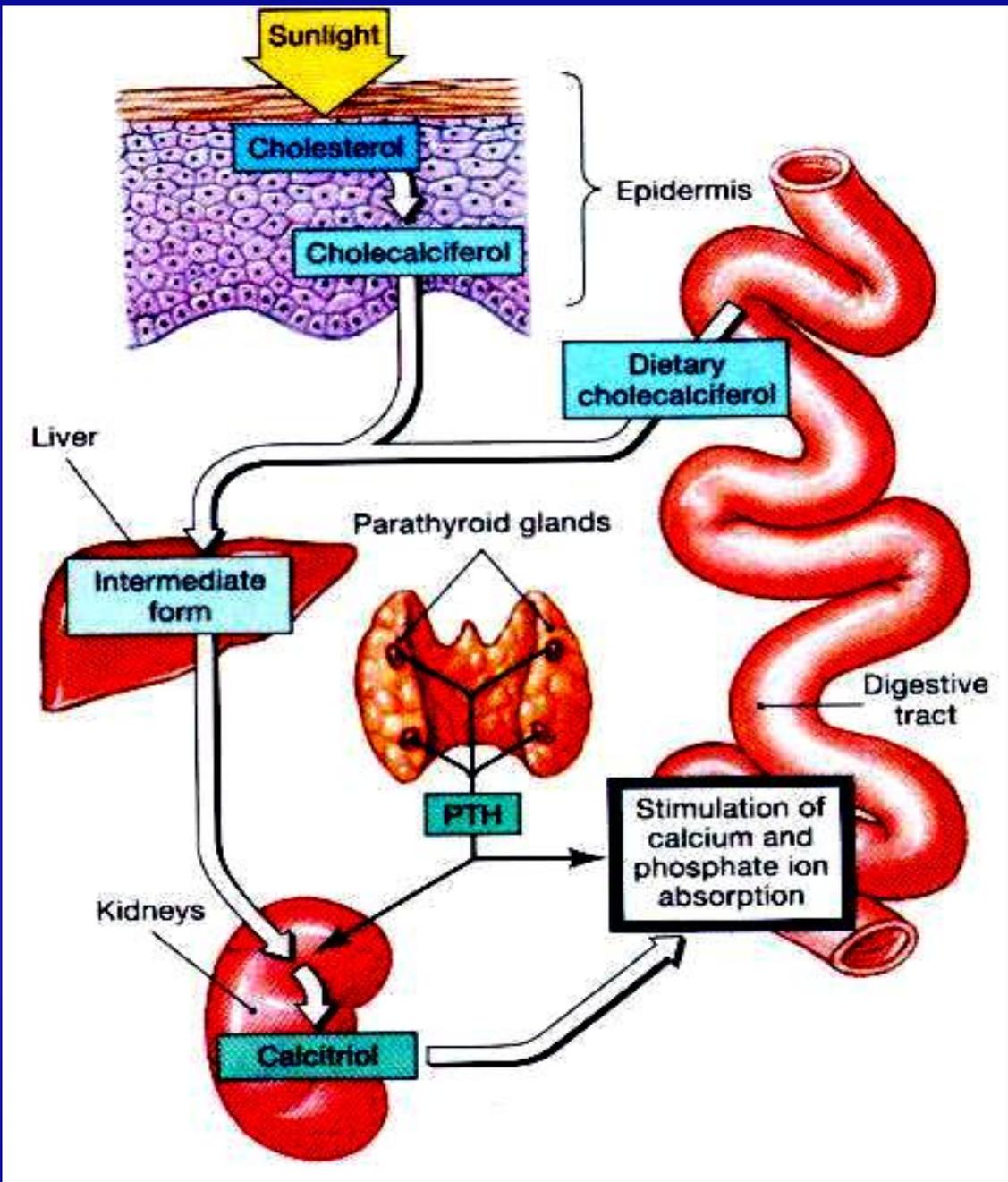
- Ormone polipeptidico secreto dalle ghiandole paratiroidi
- Secrezione stimolata dalla riduzione della calcemia e dall'aumento della fosforemia
- Effetto ipercalcemizzante (calcemia  $\uparrow$ )
- Azione su:
  1. **Rene** (stimolo al riassorbimento tubulare di calcio e magnesio; stimolo all'attivazione della vitamina D3; stimolo alla escrezione urinaria di fosfati)
  2. **Tessuto osseo** (stimolo al riassorbimento di calcio e fosforo)
  3. **Intestino** (stimolo indiretto all'assorbimento di calcio tramite la vitamina D)



**Aumento della calcemia**

# VITAMINA D

- Ormone steroideo prodotto dalla cute per irradiazione ultravioletta (**colecalfiferolo** o vitamina D3) o assunto con la dieta (**ergocalciferolo** o vitamina D2)
- Modificazione nel fegato mediante idrossilazione (25-OH-vitamina D3 o **calcidiolo**)
- Ulteriore idrossilazione e attivazione nel rene (1,25-OH-vitamina D3 o **calcitriolo**)
- Effetto ipercalcemizzante (calcemia ↑)
- Azione su:
  1. **Intestino** (stimolo all'assorbimento di calcio e fosfato)
  2. **Rene** (stimolo al riassorbimento tubulare di calcio e fosfato)
  3. **Tessuto osseo** (stimolo alla mineralizzazione ossea)



# Fonti alimentari

*olio di fegato di merluzzo, pesci grassi,  
tuorlo d'uovo, fegato, latte intero,  
burro e formaggi grassi*

**La sintesi cutanea soddisfa quasi tutto il fabbisogno  
dell'organismo**

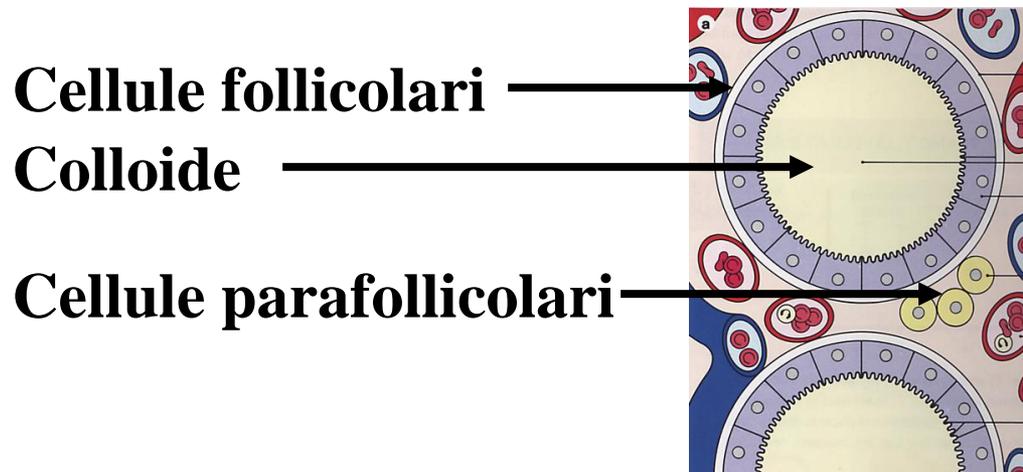
*La vitamina D circola nel sangue legata a proteine  
specifiche (DBP)*

# CALCITONINA

E' un polipeptide di 32 aa prodotto dalle cellule parafollicolari (C) della tiroide

Il principale effetto biologico della CT è quello di inibire il riassorbimento osseo da parte degli osteoclasti

Tuttavia, il preciso ruolo della CT nella specie umana è incerto; infatti l'assenza di CT (tiroidectomia) o l'eccesso non hanno effetti evidenti sulla calcemia o sull'osso



# CALCITONINA (CT)

- Ormone peptidico secreto dalle cellule C della tiroide
- Secrezione stimolata dall'aumento della calcemia e della magnesemia
- Effetto ipocalcemizzante (calcemia ↓)
- Azione su:
  1. **Tessuto osseo** (riduzione del riassorbimento di calcio tramite inibizione degli osteoclasti e stimolazione alla proliferazione degli osteoblasti)
  2. **Rene** (stimolo alla escrezione urinaria di calcio e fosfati)



**Riduzione della calcemia**

# Malattie del metabolismo calcio-fosforo

1. Sindromi ipercalcemiche
2. Sindromi ipocalcemiche

# CLASSIFICAZIONE DELLE IPERCALCEMIE (1)

## PARATIROIDEE

### Iperparatiroidismo primitivo

- Adenoma (Singolo o Multiplo)
- Iperplasia
- Carcinoma

## NEOPLASTICHE

- Metastasi Osteolitiche (melanoma, leucemie, Linfomi, carcinomi)
- Produzione di PTHrP (carcinomi, leucemia a cellule T)

## ENDOCRINE

- Tireotossicosi
- Feocromocitoma

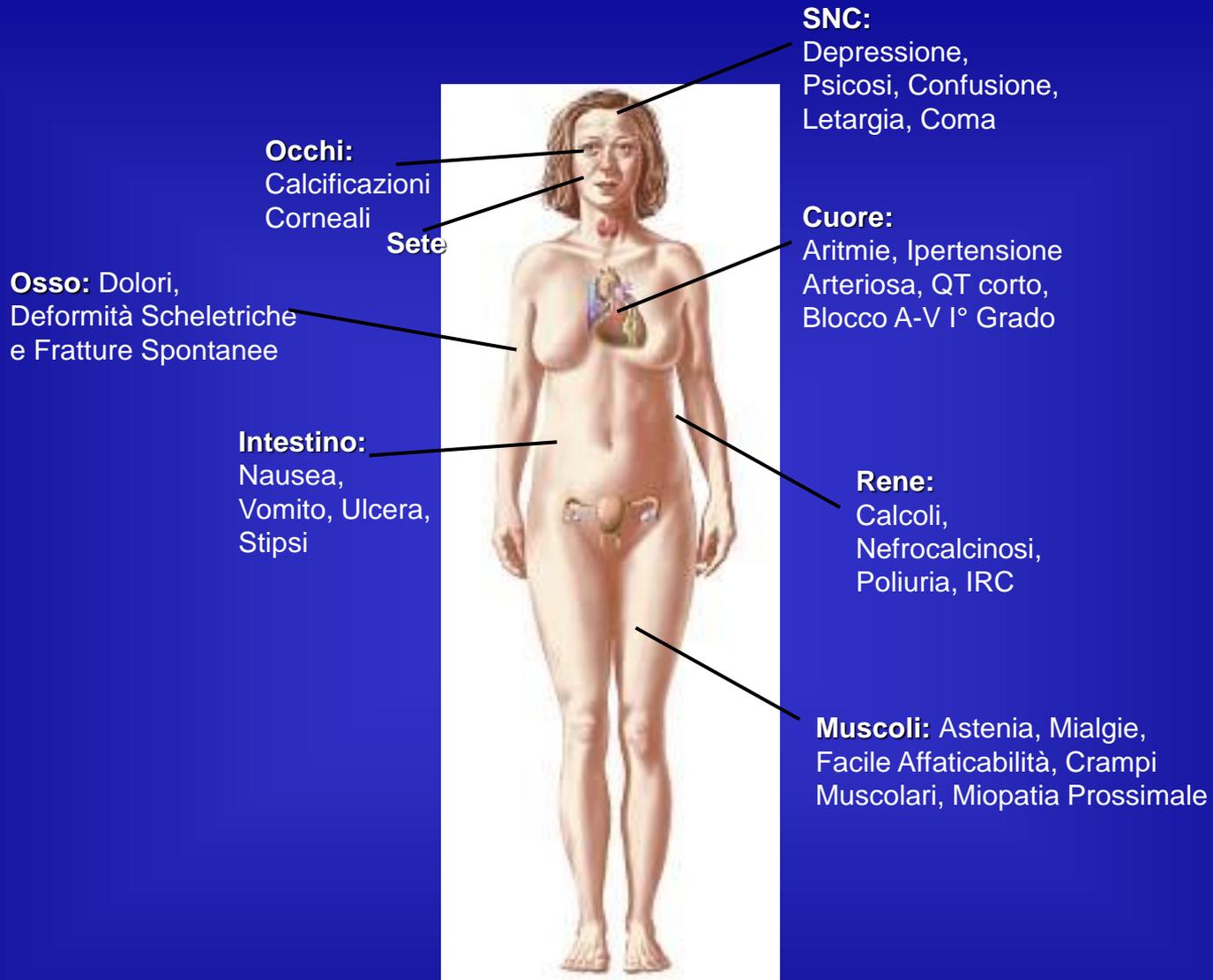
# CLASSIFICAZIONE DELLE IPERCALCEMIE (2)

## DA FARMACI

- Litio
- Diuretici tiazidici
- Teofillina

## ALTRE CAUSE

- Sarcoidosi
- Tubercolosi
- Insufficienza renale cronica



– **Calcificazioni dei tessuti molli** (Articolazioni)

# IPERCALCEMIA

## Diagnosi:

- Dosaggio plasmatico di calcemia, fosforemia, PTH, calcidiolo
- Dosaggio urinario di calciuria e fosfaturia
- Ecografia e scintigrafia paratiroidea
- ECG
- TC (o altre indagini volte a individuare la patologia di base)

## Terapia:

- Idratazione (terapia infusionale di emergenza se calcemia  $> 14$  mg/dl)
- Diuretici (furosemide), cortisonici (idrocortisone)
- Terapia della patologia di base

# CLASSIFICAZIONE DELLE IPOCALCEMIE

## PARATIROIDEE

### Ipoparatiroidismo primitivo

- Idiopatico/auto-immune
- Post-chirurgico
- Post-irradiazione

## DA RESISTENZA AL PTH

- Abuso di alcol
- Deficit di magnesio

## DA DEFICIT DI VITAMINA D

- Scarso apporto con la dieta/malassorbimento
- Insufficienza renale cronica

# IPOCALCEMIA ACUTA

Quadro clinico ( $\text{Ca}^{++} < 8.5 \text{ mg/dl}$ ):

- Convulsioni, spasmi muscolari, stridore laringeo, parestesie, iperventilazione, irritabilità, psicosi
- Dolori addominali, diarrea
- Ipotensione, tachiaritmie, palpitazioni

# IPOCALCEMIA

## Diagnosi:

- Dosaggio plasmatico di calcemia, fosforemia, PTH, calcidiolo, magnesio, indici di funzione epatica e renale
- Altre indagini volte a individuare la patologia di base

## Terapia:

- **Ipocalcemia acuta:** infusione endovenosa di calcio gluconato
- **Ipocalcemia cronica:** sali di calcio e vitamina D per os
- Terapia della patologia di base