

Controllo della calcemia

FUNZIONI DEL CALCIO

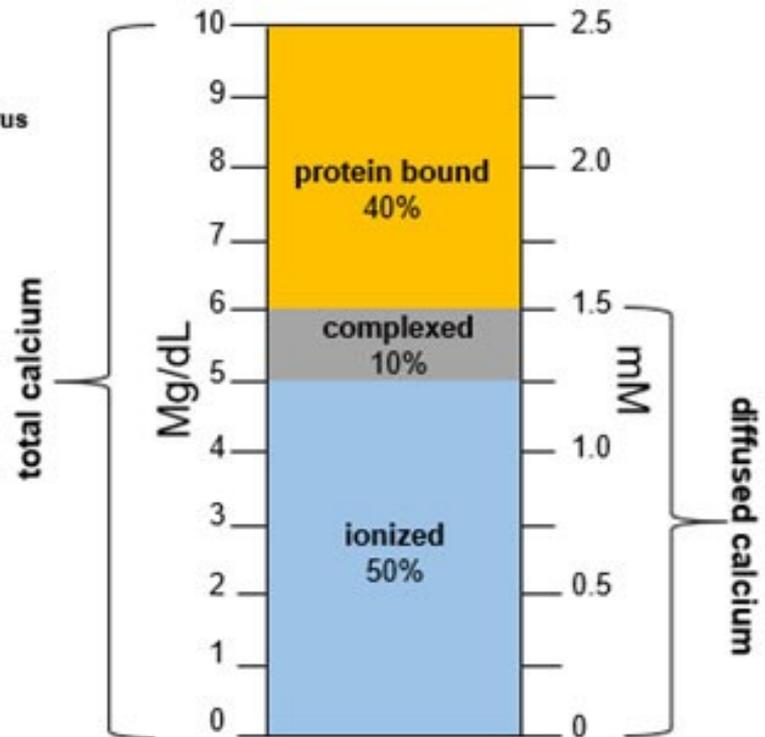
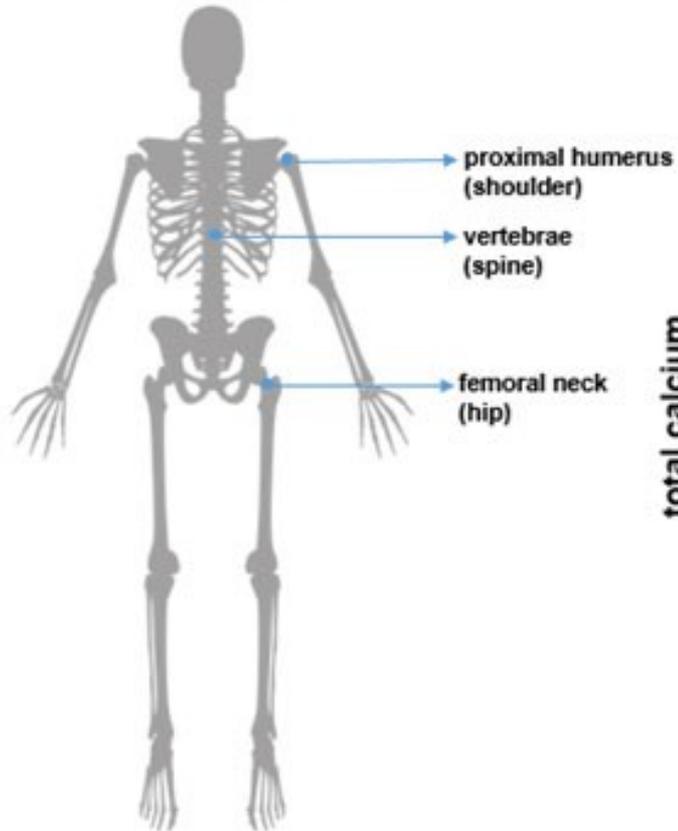
Modulazione attività proteine

Potenziale di membrana

Secondo messaggero

Calcium is a mineral

Calcium is a salt



- Calcemia

56% calcio ionico (Ca^{2+})

34% calcio legato alle albumine

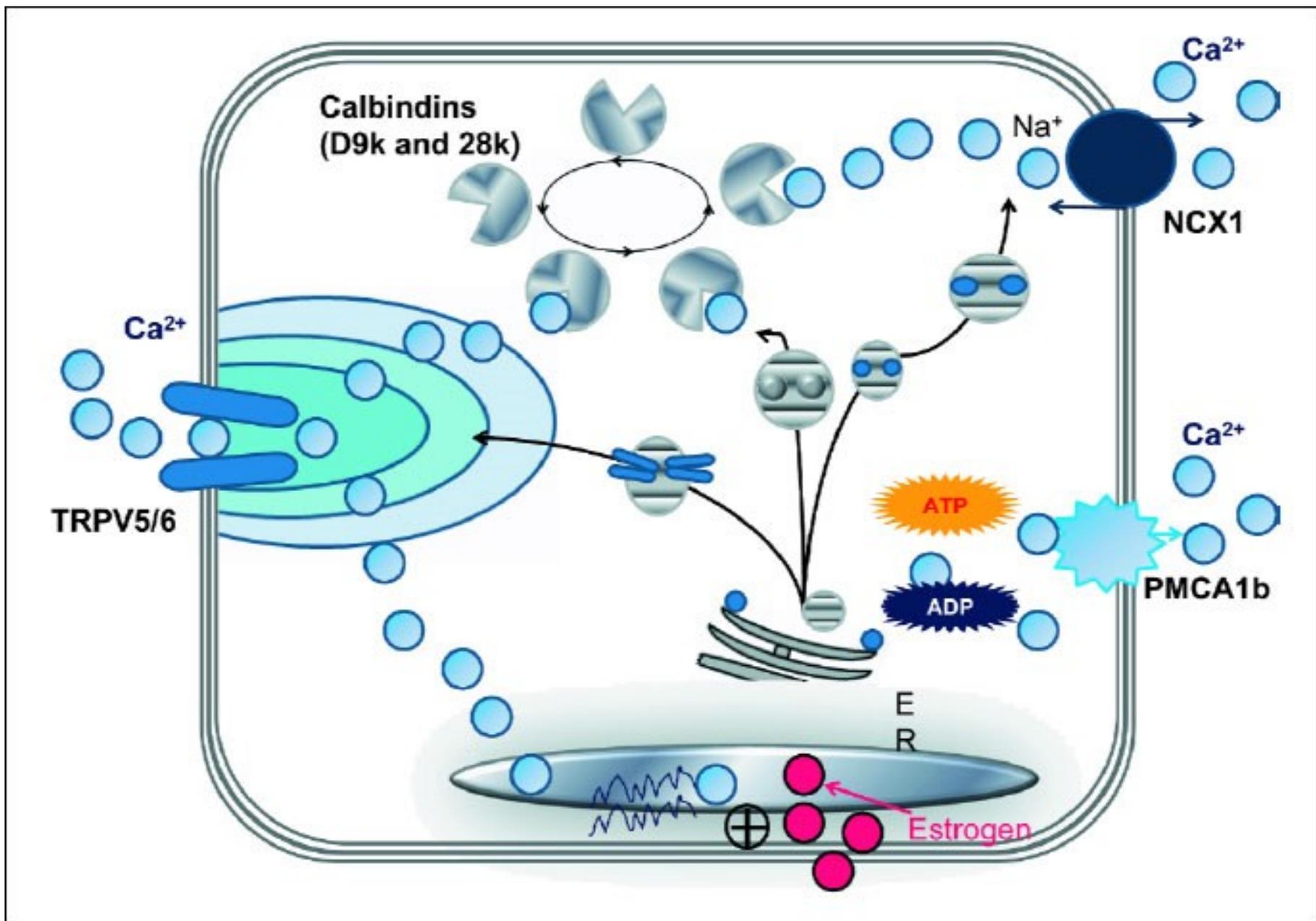
10% calcio complessato (Ca^{2+} citrato, Ca^{2+} lattato, fosfati e solfati di calcio)

ASSORBIMENTO/ESCREZIONE DEL Ca

L'ASSORBIMENTO avviene a livello dell'intestino tenue.

Passa attraverso specifici canali (TRPV6), entra nell'enterocita e viene trasportato verso il versante basolaterale della cellula da una proteina, la calbindina, la cui espressione dipende dalla vitamina D. una volta assorbito il Ca^{+2} è pompato fuori dagli enterociti da una pompa (PMCA1).

In caso di dieta contenete alti livelli dello ione, si ha anche assorbimento per trasporto paracellulare a livello di digiuno ed ileo (indipendente dalla vitamina D)



ESCREZIONE

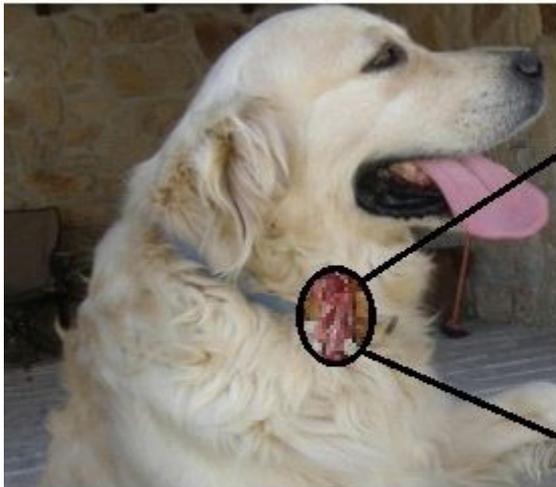
L'ESCREZIONE avviene a livello renale. Nell'uomo nella preurina si ritrovano 250 mmol/die di calcio e ne vengono riassorbiti 245 (perdita netta 5 mmol/die). Il riassorbimento avviene grazie alla presenza della vitamina D.

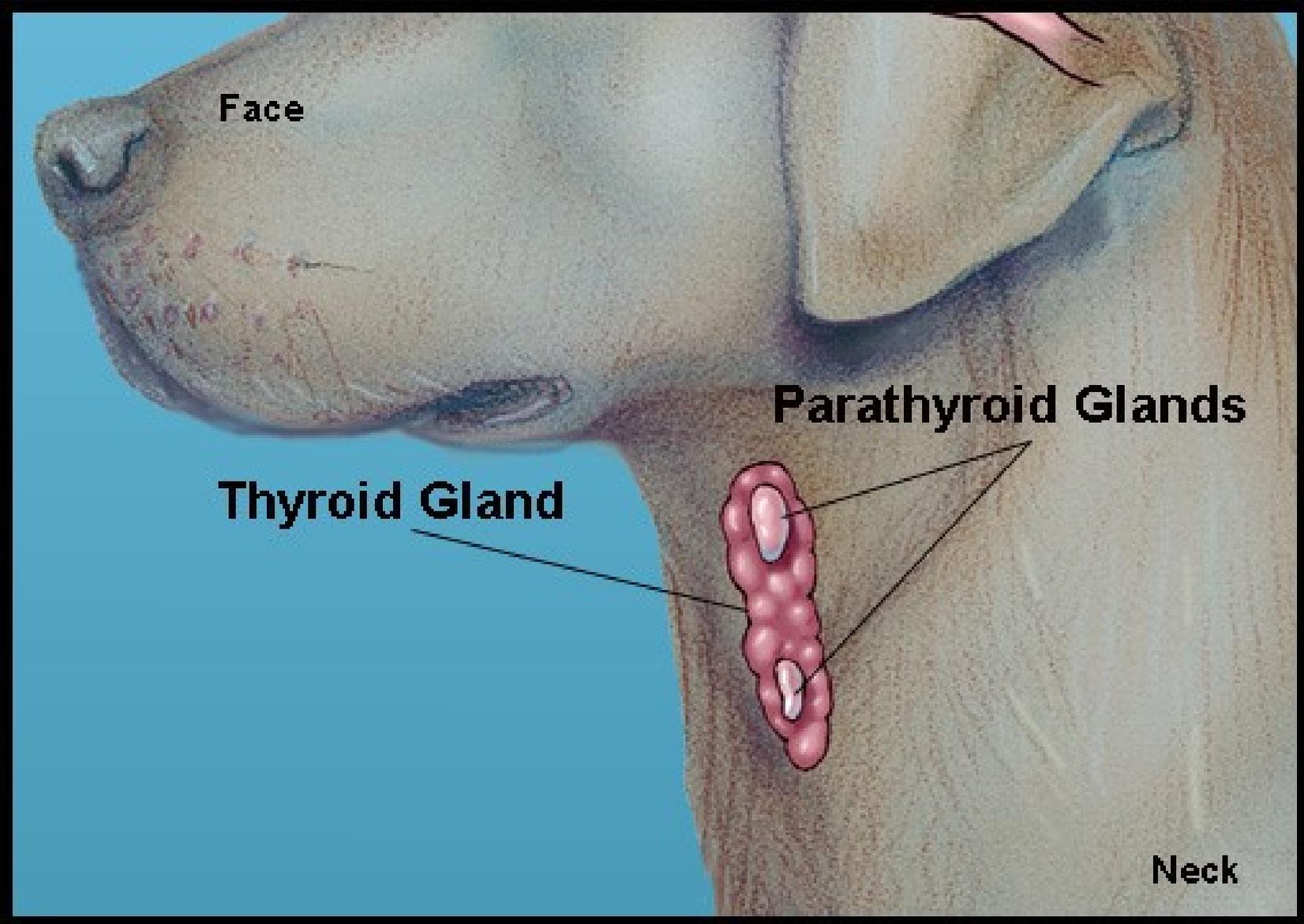
STOCCAGGIO



La quantità di calcio, nel corpo umano, è di ca. 1.5% del peso corporeo (a 70 kg ca. 1'000 gr). Gli osteoclasti, al giorno, scompongono ca. 1/2 grammo di calcio. Questo significa che lo scheletro, in un periodo di 5 - 6 anni, viene completamente demolito e ricostruito (1'000gr / 0.5gr/dì)

PARATHORMONE (PTH)



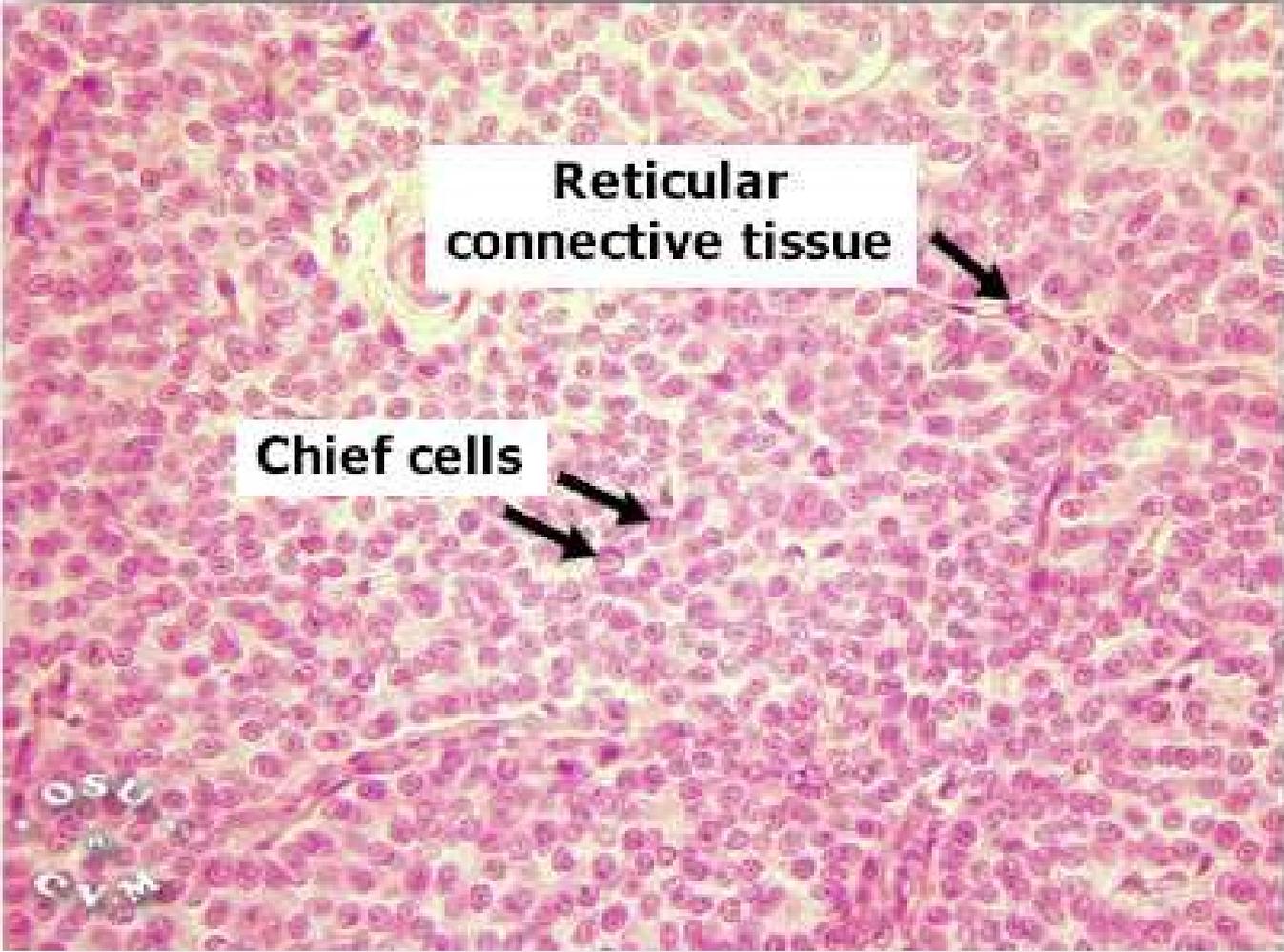


Face

Parathyroid Glands

Thyroid Gland

Neck



Reticular connective tissue

Chief cells

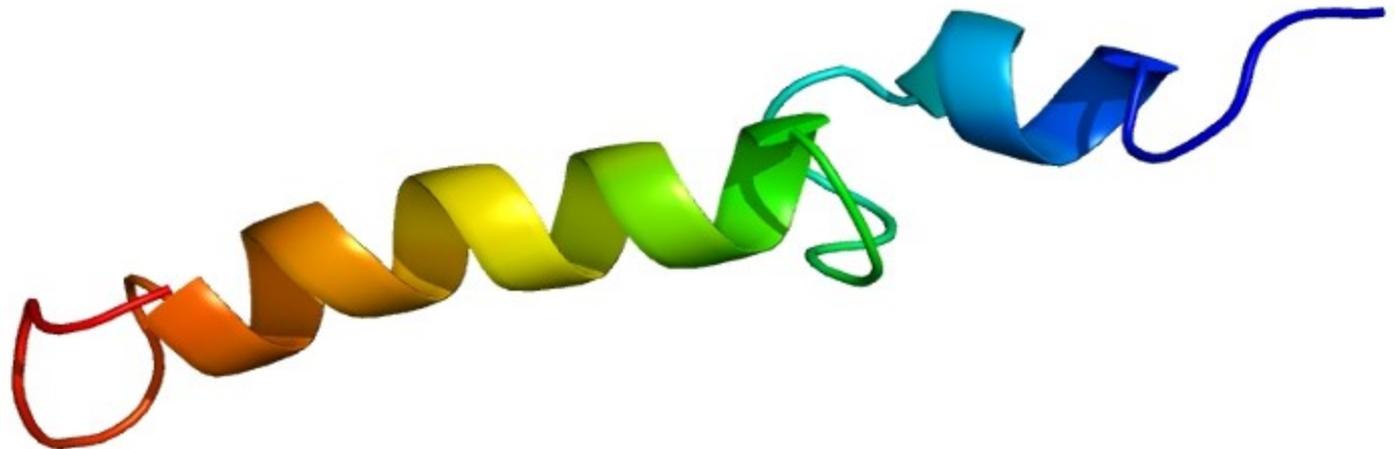
OSC
CYM

PTH

Polipeptide (84 aa) ha un PM di 9.4 kDa ed un'emivita di circa 4 minuti.

AZIONE IPERCALCEMIZZANTE

Agisce legando uno specifico recettore (PTH2R)

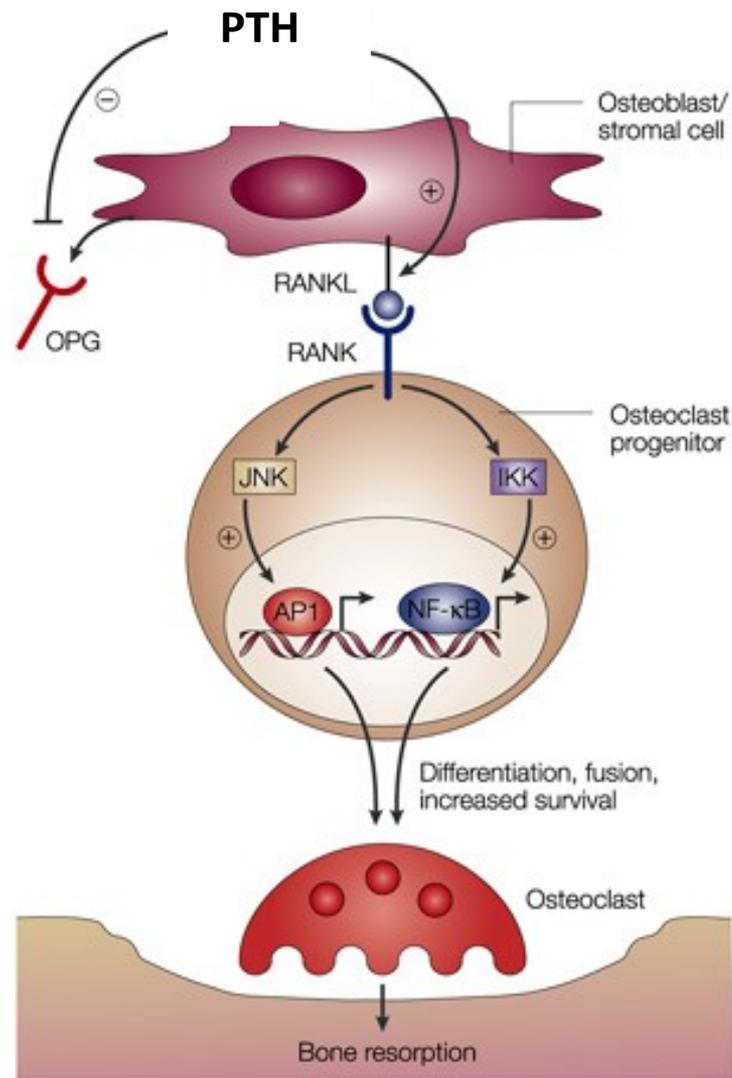


AZIONI DEL PTH

OSSO: aumenta la mobilizzazione di calcio.

OSTEOCLASTI non hanno recettore per il PTH.

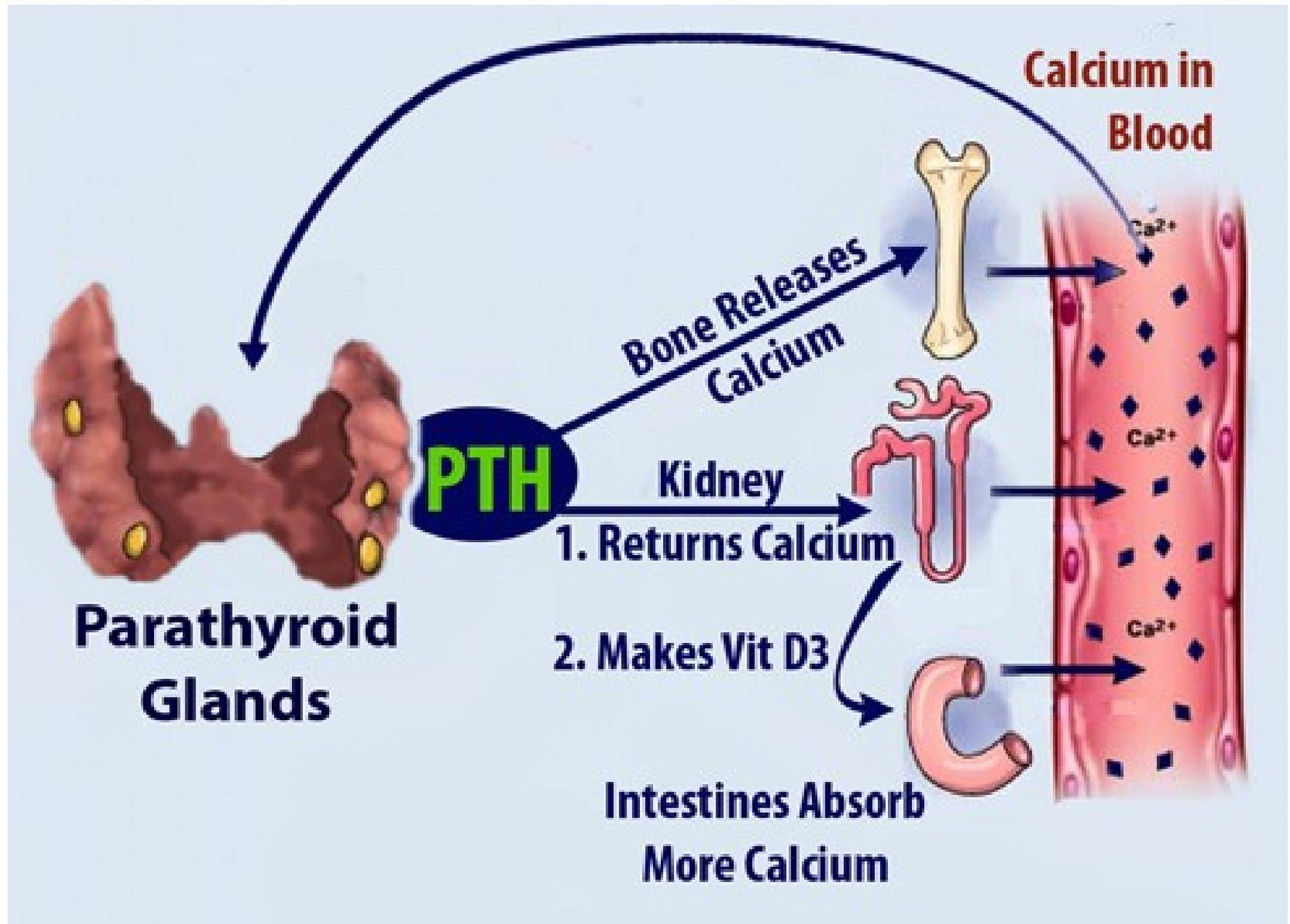
PTH lega gli osteoblasti e stimola l'espressione di RANKL ed inibisce quella di osteoprotegerin (OPG). OPG compete con RANKL nel legame con RANK. Se attivazione di RANK aumenta, allora aumenta la differenziazione dei precursori in osteoclasti.

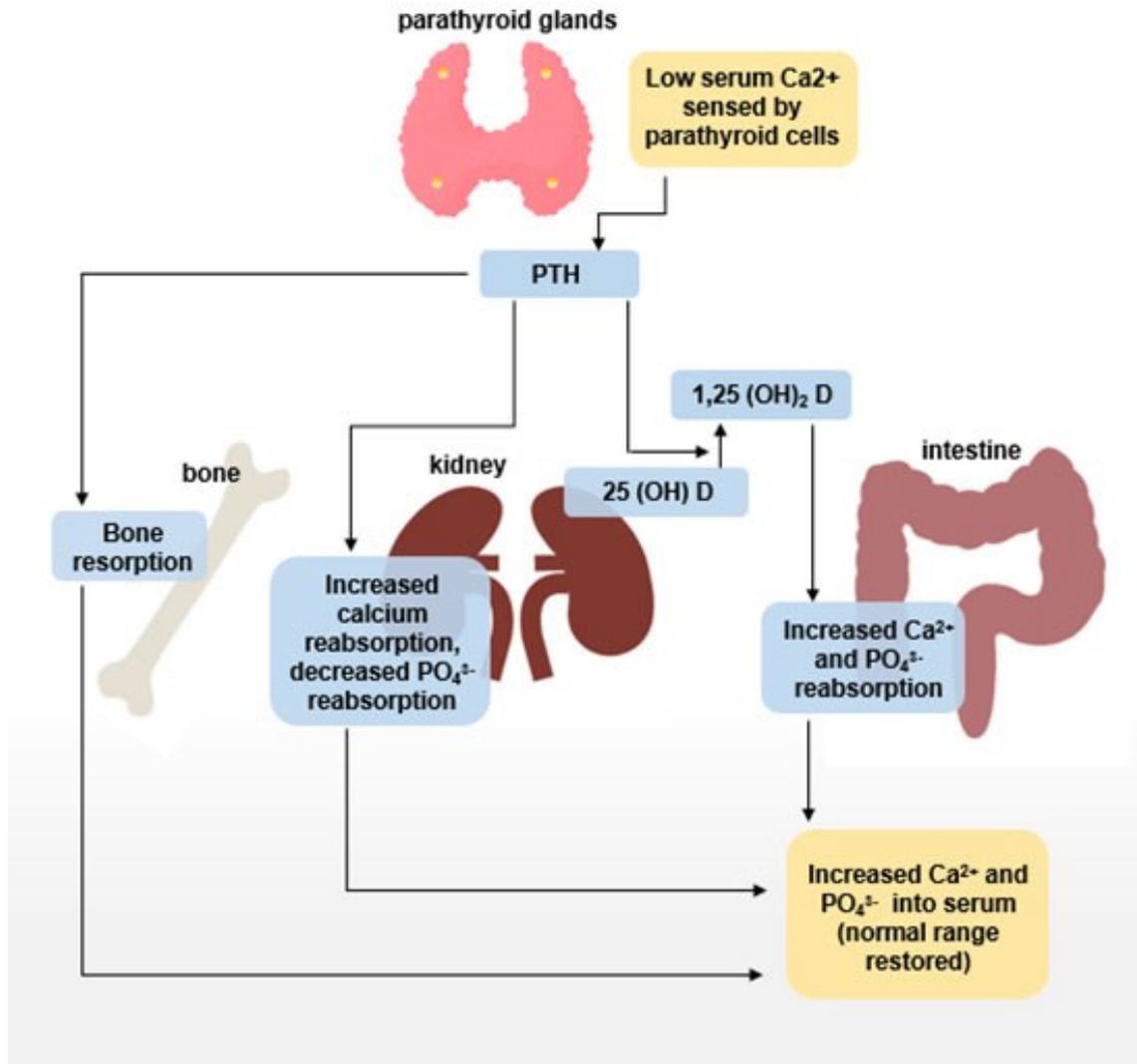


RENE: viene stimolato il riassorbimento attivo di calcio a livello del tubulo renale ed un aumento dell'escrezione di fosforo.

La conseguente diminuzione della fosfatemia causa l'aumento della % di calcio libero nel sangue.

INTESTINO: aumenta l'assorbimento a livello intestinale, grazie ad un aumento della sintesi renale dell'attivazione della vitamina D.





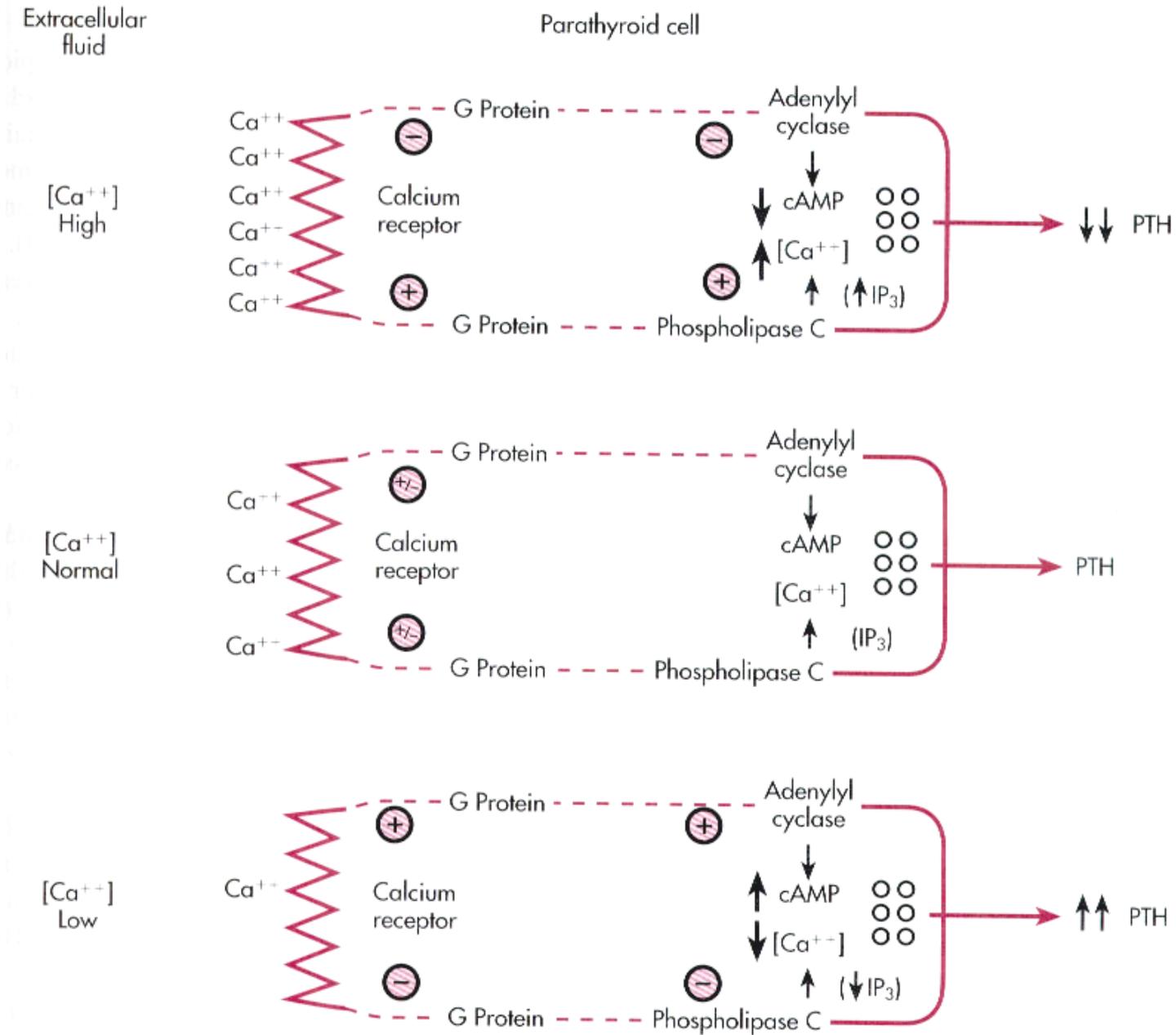
Regolazione PTH

STIMOLATA DA:

- diminuzione calcemia
- diminuzione moderata della magnesemia
- aumento dei fosfati sierici

INIBITA DA:

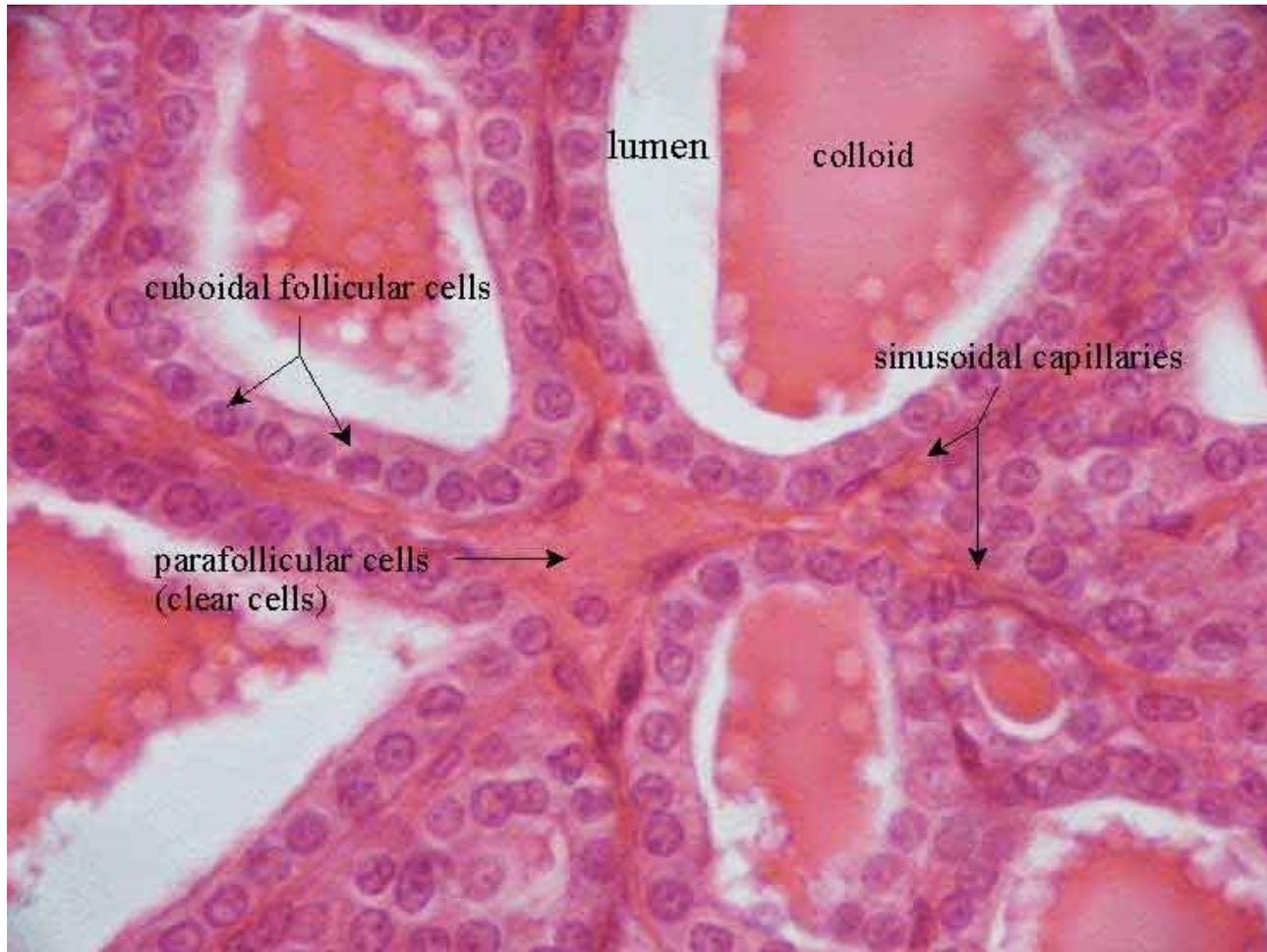
- ipercalcemia
- ipomagnesemia severa



- **Iperparatiroidismo primario o primitivo**
- L'iperparatiroidismo primario deriva da un'iperfunzione delle stesse ghiandole paratiroidi, in conseguenza di un adenoma, che può essere singolo (85% dei casi) o multiplo (4%), di un'iperplasia (10%) o, raramente, di un carcinoma (1%).
- **Iperparatiroidismo secondario**
- L'iperparatiroidismo secondario è una condizione in cui la secrezione di paratormone da parte delle paratiroidi è appropriata ma caratterizzata da una resistenza periferica all'azione del paratormone stesso. La resistenza al PTH comporta una condizione di ipocalcemia e una conseguente iperplasia reattiva delle ghiandole. Tra le cause sono annoverate l'insufficienza renale cronica, la carenza di vitamina D^l e la sindrome da malassorbimento
- Nella carenza di vitamina D si riduce l'assorbimento del calcio dal lume intestinale e ne consegue ipocalcemia e aumento della secrezione di PTH. Nella malattia renale cronica il disordine è dovuto all'incapacità del rene di convertire la vitamina D nella sua forma attiva, il 1,25-diidrossicolecalciferolo; la conseguenza ossea di questa forma di iperparatiroidismo è l'osteodistrofia renale
- **Iperparatiroidismo terziario**
- L'iperparatiroidismo terziario può essere osservato in pazienti con iperparatiroidismo secondario cronico di lunga data. Quest'ultima condizione può portare a un'iperplasia secondaria delle paratiroidi con perdita della capacità di regolazione basata sulla calcemia e autonomizzazione. Si ritrova classicamente in pazienti con insufficienza renale cronica

CALCITONINA (CT)

Prodotta dalle cellule parafolicolari della tiroide

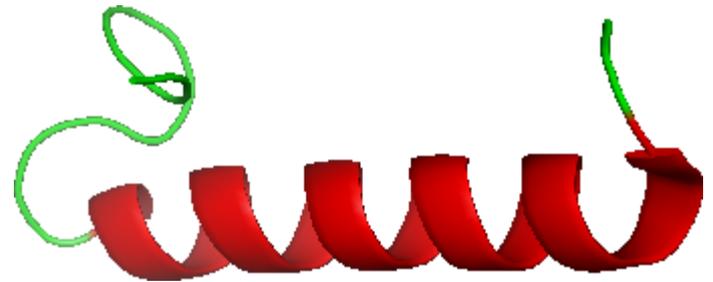


Prodotta come pre-pro-ormone.

Poi clivata a CT (32 aa.)

STIMOLATA DA:

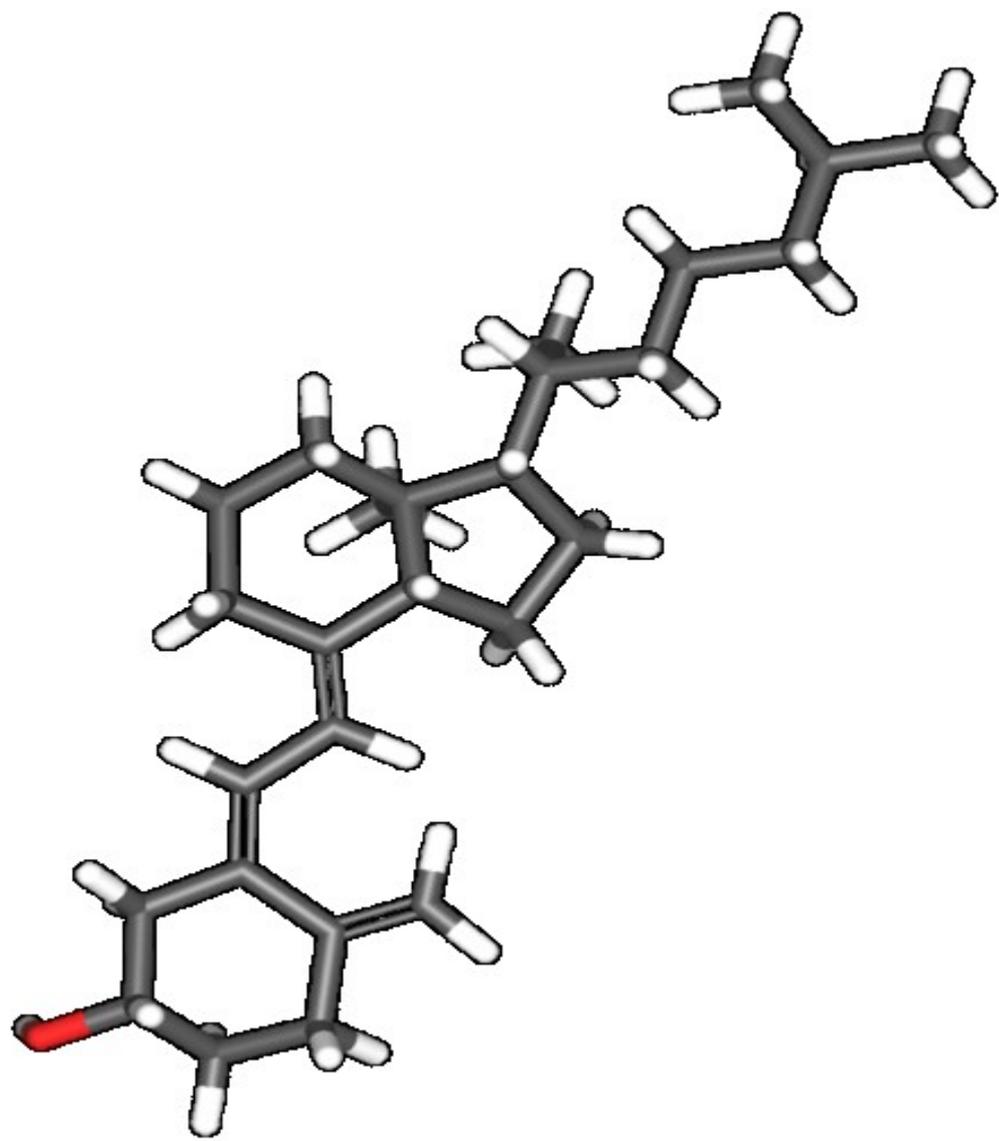
- ipercalcemia
- gastrina e pentagastrina



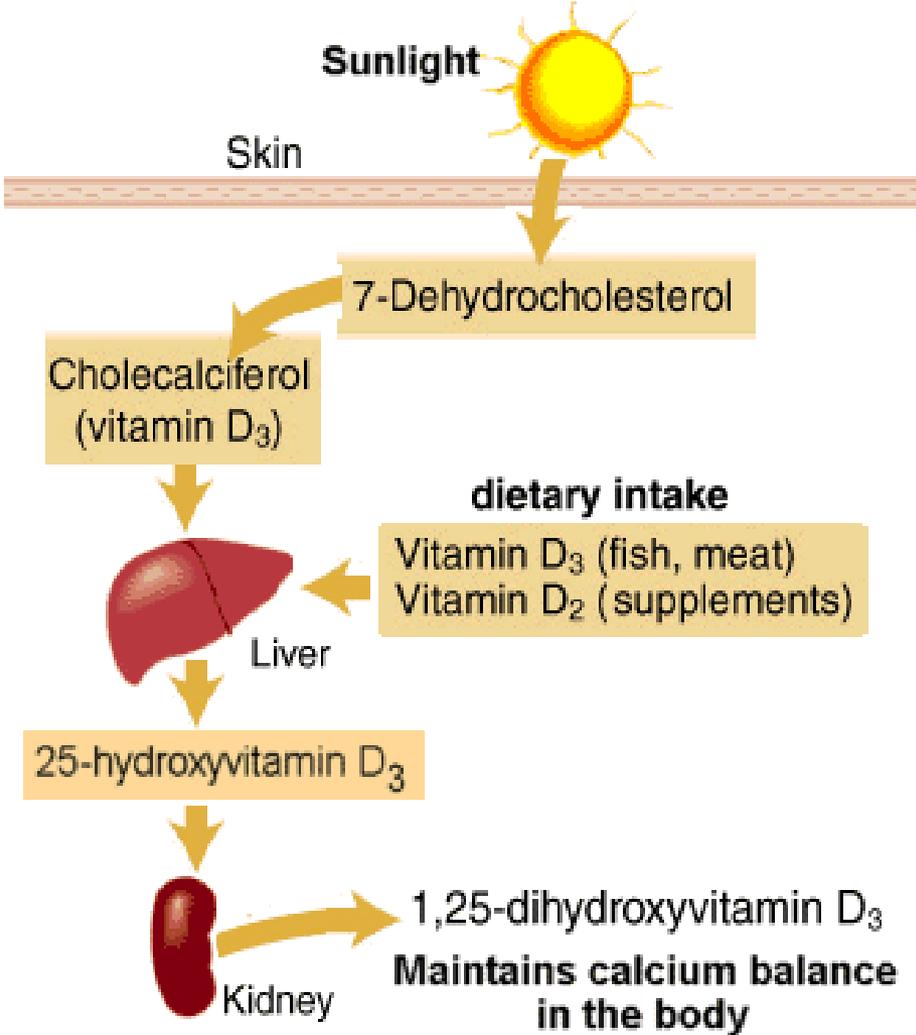
AZIONI CT

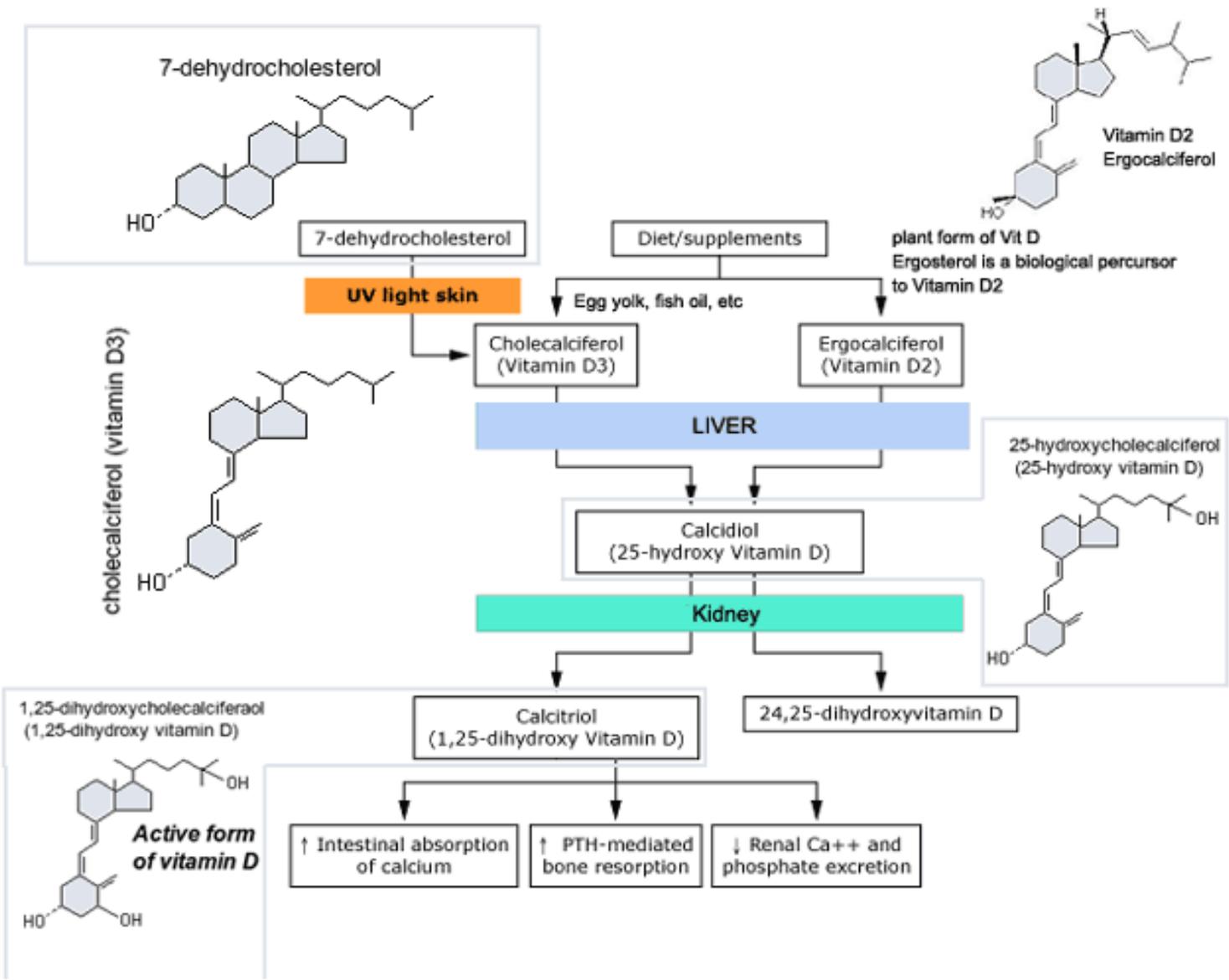
- Inibisce il riassorbimento intestinale di Ca^{2+}
- Inibisce l'attività degli osteoclasti nell'osso
- Inibisce il riassorbimento renale di Ca^{2+}
- Inibisce il riassorbimento di fosfati a livello renale

Agisce legandosi ad un recettore (accoppiato a proteine G).

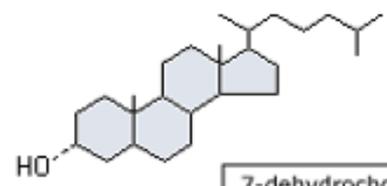


SINTESI





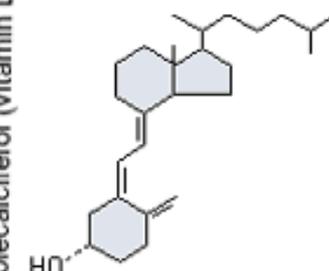
7-dehydrocholesterol



7-dehydrocholesterol

UV light skin

cholecalciferol (vitamin D3)



Cholecalciferol (Vitamin D3)

Ergocalciferol (Vitamin D2)

LIVER

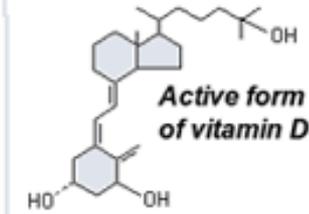
Calcidiol (25-hydroxy Vitamin D)

Kidney

Calcitriol (1,25-dihydroxy Vitamin D)

24,25-dihydroxyvitamin D

1,25-dihydroxycholecalciferol (1,25-dihydroxy vitamin D)

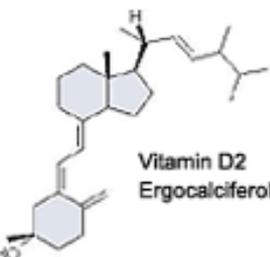


Active form of vitamin D

↑ Intestinal absorption of calcium

↑ PTH-mediated bone resorption

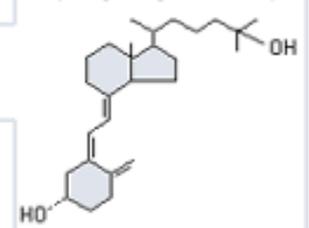
↓ Renal Ca⁺⁺ and phosphate excretion



Vitamin D2 Ergocalciferol

plant form of Vit D
Ergosterol is a biological precursor to Vitamin D2

25-hydroxycholecalciferol (25-hydroxy vitamin D)



- Il recettore della vitamina D (VDR) si trova a livello nucleare nelle cellule bersaglio.
- Il legame del calcitriolo al VDR modula l'espressione genica delle proteine di trasporto (ad esempio TRPV6 e calbindina), a loro volta implicate nell'assorbimento del calcio nell'intestino.
- Il recettore della vitamina D appartiene alla superfamiglia dei recettori degli ormoni steroidei / tiroidei ed è espresso dalle cellule nella maggior parte degli organi, inclusi: cervello, cuore, pelle, gonadi, prostata e seno.

- Uno dei ruoli più importanti della vitamina D è il mantenimento della calcemia, promuovendo l'assorbimento del calcio nell'intestino e il riassorbimento osseo aumentando il numero di osteoclasti,
- mantiene i livelli di calcio e fosfato per la formazione dell'osso e consente il corretto funzionamento dell'ormone paratiroideo per mantenere i livelli sierici del calcio

- Il VDR regola anche la proliferazione e la differenziazione cellulare. La vitamina D interagisce anche con il sistema immunitario e le VDR sono espresse in diversi tipi di globuli bianchi, compresi i monociti e le cellule T e B attivate. In vitro, la vitamina D aumenta l'espressione del gene della tirosina idrossilasi nelle cellule midollari surrenali e influenza la sintesi di fattori neurotrofici, ossido nitrico sintasi e glutathione.

- **Assorbimento della vitamina D**
- Il calciferolo viene assorbito a livello intestinale con le stesse modalità dei lipidi: entra quindi a far parte delle micelle (che si formano per combinazione dei sali biliari con i prodotti derivanti dall'idrolisi dei lipidi), è assorbito per diffusione passiva negli enterociti e successivamente incorporato nei chilomicroni e trasportato in circolo attraverso i vasi linfatici mesenterici. A differenza delle altre vitamine liposolubili il calciferolo non viene immagazzinato nel fegato. La quantità di calciferolo proveniente dagli alimenti è tuttavia molto bassa e la maggior parte di vitamina D viene sintetizzata a livello cutaneo per azione della luce ultravioletta.

- Carenza di vitamina D

La carenza di vitamina D incide in modo negativo sulla calcificazione delle ossa con effetti che vanno dal rachitismo per i bambini alle deformazioni ossee di varia natura e alla osteomalacia, che si presenta quando la struttura ossea esternamente è integra ma all'interno delle ossa si registra un contenuto minerale insufficiente.

La mancanza di Vitamina D rende inoltre i denti più deboli e vulnerabili alle carie.

- Eccesso di vitamina D

L'eccesso di vitamina D può provocare una calcificazione diffusa a livello dei vari organi, con conseguente vomito, diarrea e spasmi muscolari.

- **Ruolo degli estrogeni**

- A monte di tutti i processi sopra descritti vi è l'azione degli ormoni estrogeni. Questi, infatti, svolgono un ruolo centrale, ad esempio, promuovendo il riassorbimento tubulare del calcio a livello renale; favorendo la conversione della vitamina D e il conseguente assorbimento intestinale del calcio e ancora, aumentando la sintesi di calcitonina che contrasta gli effetti dell'ormone paratiroideo.
- Oltre a ciò, gli estrogeni agiscono su diversi fattori locali stimolando indirettamente la formazione dell'osso, su cui svolgono anche un'azione trofica diretta. Al contrario, una loro carenza si traduce in un aumento dell'attività degli osteoclasti e del riassorbimento osseo.

- <https://www.youtube.com/watch?v=0dV1Bwe2v6c>