

Funzioni del CALCIO

- **Contrazione dei muscoli**
- **Tono vascolare**
- **Sintesi ed uptake di neurotrasmettitori**
- **Secrezioni di ormoni**
- **Trasduzione intracellulare dei segnali**
- **Sintesi dell'osso**
- **Coagulazione**

Fabbisogno giornaliero di calcio

(NIH Consensus Statement, 1994)

Bambini

da 1 a 5 anni 800 mg

da 6 a 10 anni 800-1200 mg

Adolescenti

1200-1500 mg

Adulti

25-50 anni 1000 mg

Donne

gravidanza e allattamento 1200 mg

postmenopausa con estrogeni 1000 mg

postmenopausa senza estrogeni 1500 mg

anziane (> 65 anni) 1500 mg

Il calcio nelle acque

ACQUA	CALCIO mg/L
Boario	183
Crodo Isiel	52
Fabia	130
Ferrarelle	441,8
Fiuggi	14
Levissima	17
Lora	32
Lurisia	3,4
Panna	29
Sangemini	346
San Bernardo	17
San Pellegrino	212
Uliveto	294

ALIMENTO	QUANTITÀ	CALCIO IN MG
Yogurt	1 vasetto da 125 mg	140
Latte	100 ml	120
Grana padano	100 mg	1200
Groviera	100 mg	1000
Caciotta, stracchino	100 mg	600
Gorgonzola, taleggio	100 mg	600
Caciocavallo, fontina	100 mg	500
Mozzarella di bufala	100 mg	430
Ricotta di vacca	100 mg	430
Scamorza	100 mg	430
Mozzarella di mucca	100 mg	170
Frutta secca	100 mg	800-1.200
Uovo	1	25
Legumi	100 mg	200
Prezzemolo	100 mg	200
Cioccolato	100 mg	100
Lenticchie	100 mg	100
Cavolfiori	100 mg	100
Pesce	100 mg	15-20
Pasta	100 mg	15-20
Pane	100 mg	15-20

Distribuzione del calcio

- Il 98,8% del calcio è nel tessuto osseo: il calcio ed il fosforo contribuiscono al 65% del peso dell'osso.
- L'1% è intracellulare
 - 99% è complessato in compartimenti (mitocondri, reticolo endoplasmatico)
 - Frazione ionizzata libera = 100 nM
- Lo 0,1% del Ca è nei fluidi extracellulari
 - 41% è legato a plasmaproteine e non è diffusibile
 - 9% è legato ad anioni (citrato e fosfati) e non è ionizzato
 - 50% è ionizzato e diffonde liberamente attraverso i capillari. Questa è la forma funzionalmente attiva.
 - La calcemia normale è 9,4 mg/dL = 2.4 mM
 - Il calcio ionizzato = 1.2 mM (5 mg/dL) o 2.4 mEq/L

Fosforo

~ 700 g depositati nei tessuti molli e duri

~ 500 mg nei fluidi extracellulari

i reni filtrano 6 g al giorno di fosfato; il 10% del quale viene perso con le urine

l'escrezione urinaria di fosfato è sotto controllo ormonale

Forme di fosfato nel sangue

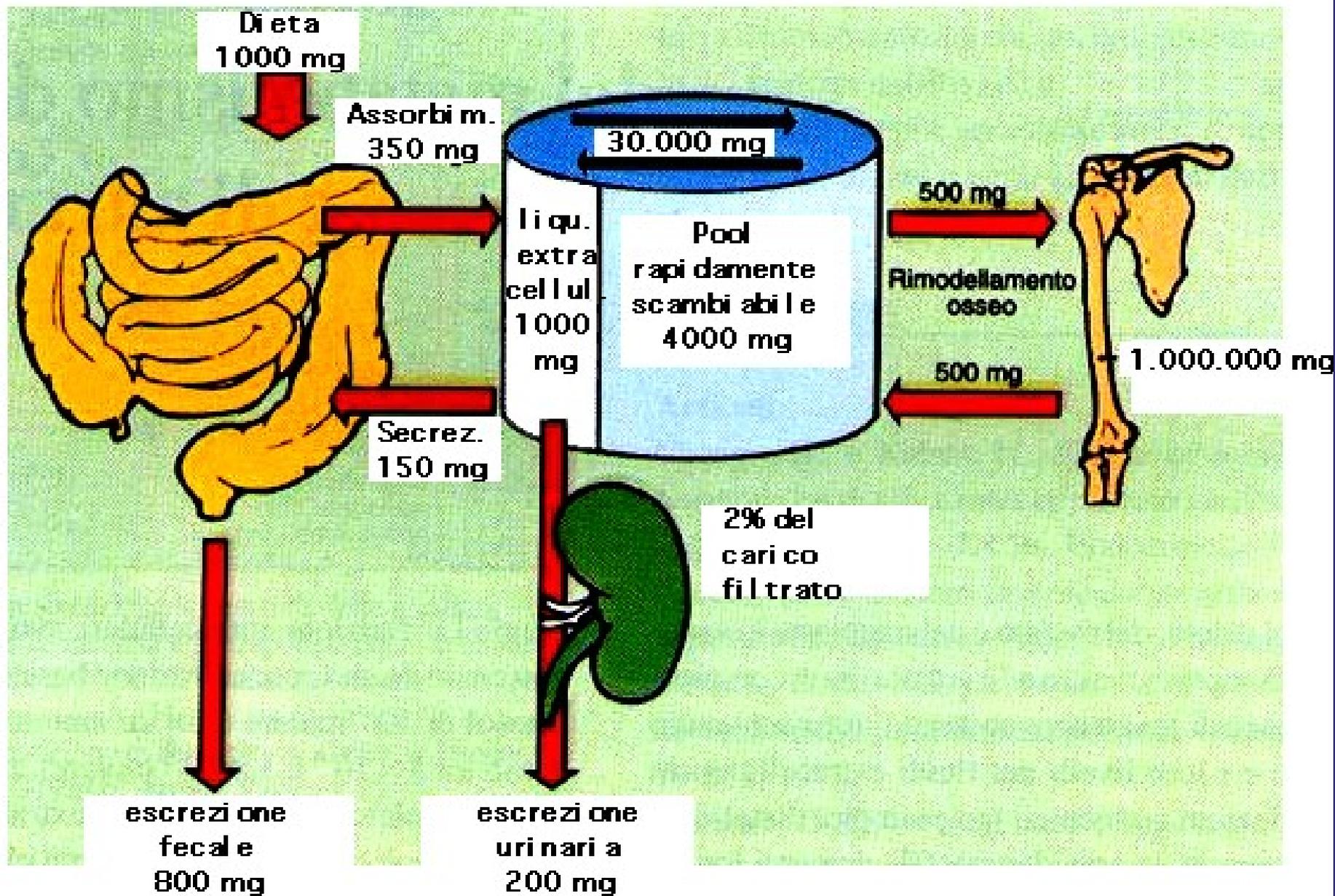
Concentraz. Plasmatica 2.5 - 2.45 mg/dl o 0.81 - 1.45 mM

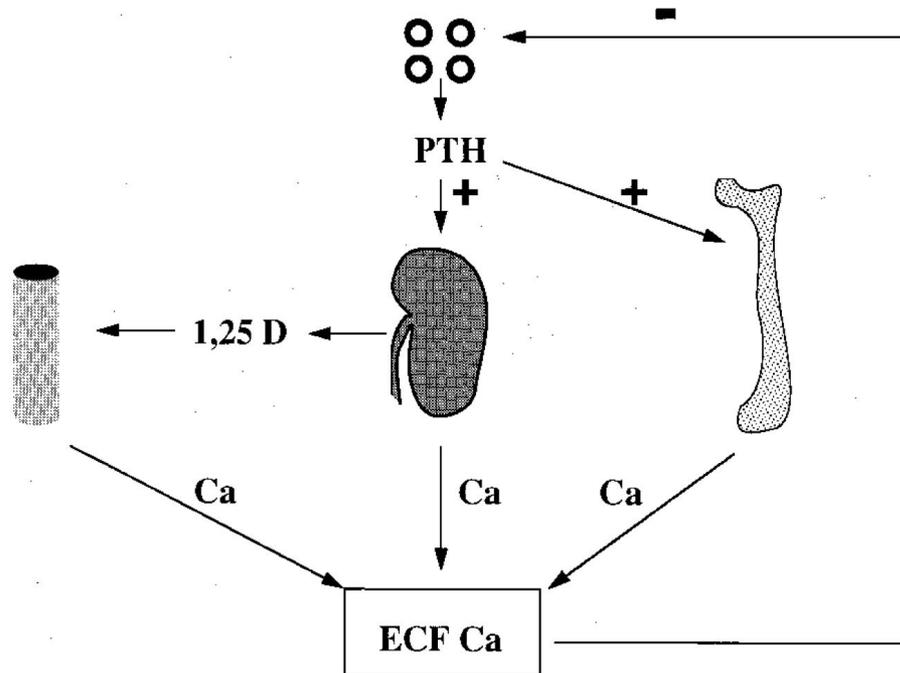
HPO_4^{2-} (80%)

H_2PO_4^- (20%)

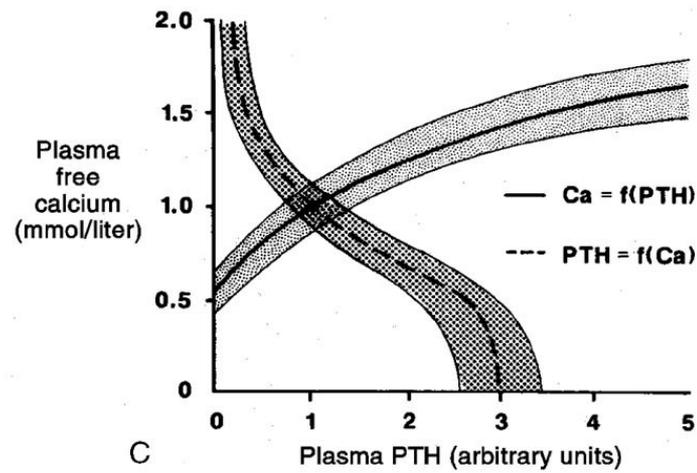
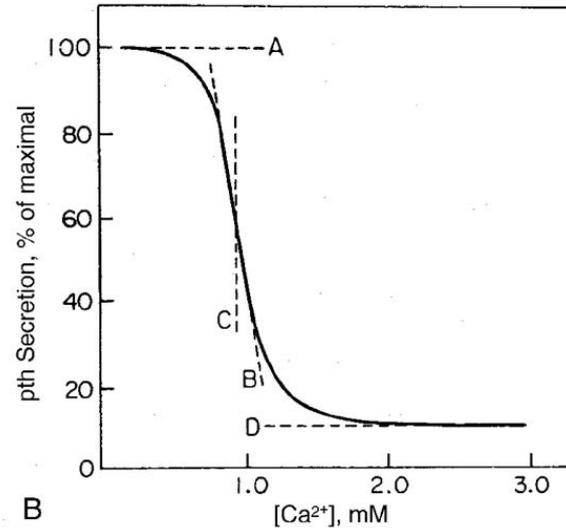
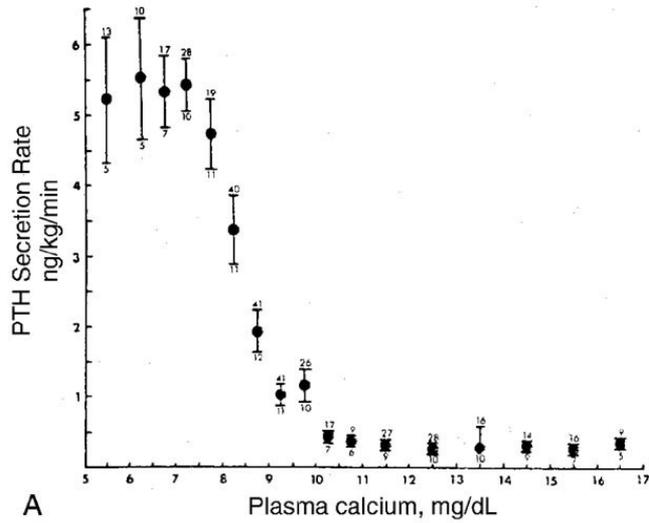
	<u>Calcium ions</u>	<u>Phosphate ions</u>
<u>Extracellular</u>		
Concentration		
total, in serum	$2.5 \times 10^{-3} \text{ M}$	$1.00 \times 10^{-3} \text{ M}$
free	$1.2 \times 10^{-3} \text{ M}$	$0.85 \times 10^{-3} \text{ M}$
Functions	bone mineral blood coagulation membrane excitability	bone mineral

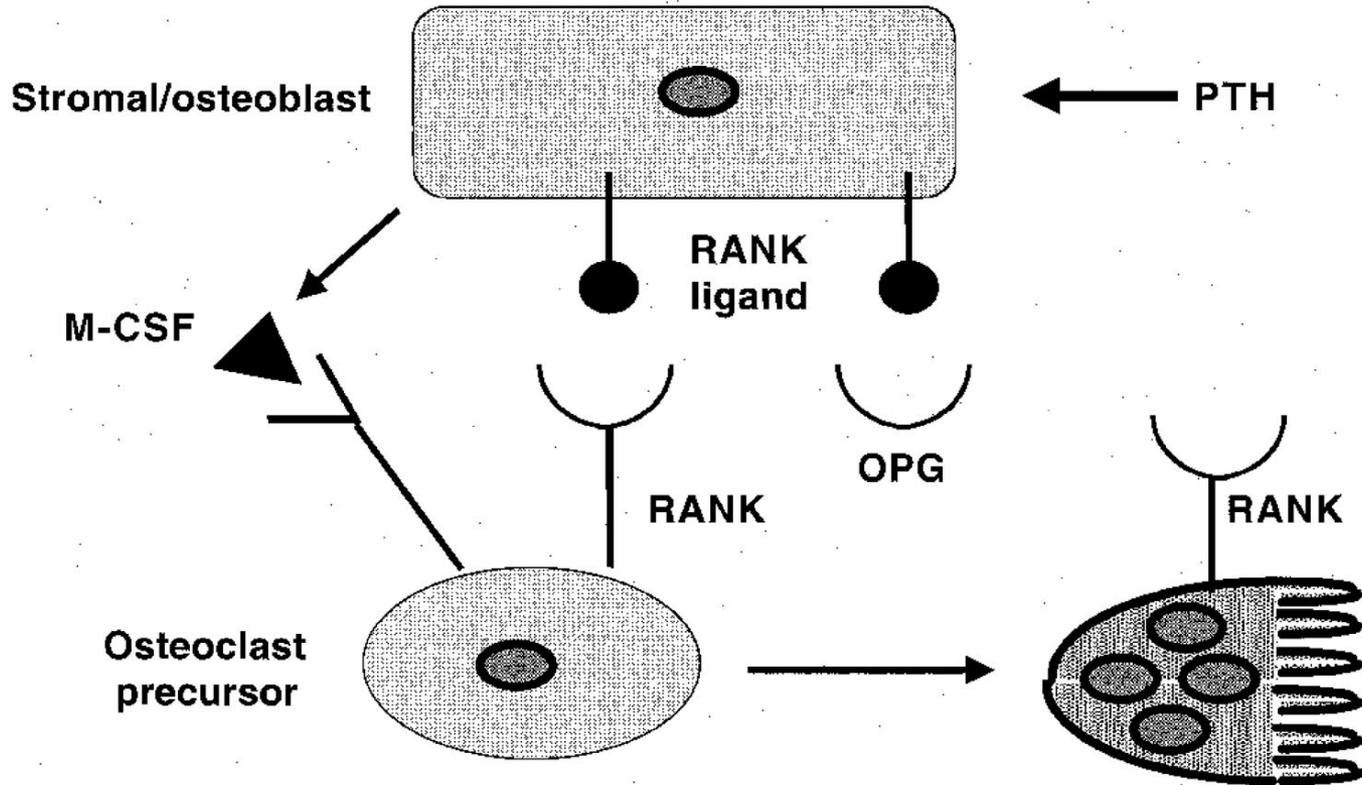
<u>Intracellular</u>		
Concentration	10^{-7} M	$1-2 \times 10^{-3} \text{ M}$
Functions	<u>signal for:</u> • neuronal activation • hormone secretion • muscle contraction	• structural role • high-energy bonds • regulation of proteins by phosphorylation





Copyright ©2003 Elsevier Science (USA). All rights reserved.





Altri ormoni coinvolti

– Calcitonina

– Glucocorticoidi

– Estrogeni

Calcitonina

- Calcitonina
 - Polipeptide prodotto nella tiroide
 - Non essenziale alla omeostasi del Ca. Modula la regolazione Vit D e PTH
- $\uparrow\uparrow [\text{Ca}]_{\text{plasma}} \Rightarrow \uparrow\uparrow \text{CT rilascio} \Rightarrow$
- **osso**
 - Inibizione diretta del riassorbimento osteoclastico
 - Può stimolare la sintesi dell'osso
 - **rene: $\uparrow\uparrow$ escrezione di Ca, PO_4 (& altri ioni)**
 - **Risultato: $\downarrow\downarrow [\text{Ca}]_{\text{plasma}} \& [\text{PO}_4]_{\text{plasma}}$**

IPERPARATIROIDISMO: PRIMARIO vs. SECONDARIO

	1° HPT	2° HPT
BLOOD CALCIUM	HIGH	LOW OR NORMAL
PTH LEVEL	HIGH	HIGH
URINARY CALCIUM	HIGH	USUALLY LOW (EXCEPT RENAL LEAK)
ABNORMALITY/ DYSFUNCTION	PARATHYROID(S)	NON-PARATHYROID (VITAMIN D DEFECT, ETC.)

Ipercalcemia (Ca > 10.5 mg/dl)

- **Dipendenti dalle paratiroidi**
 - iperparatiroidismo primario
 - terapia con Sali di litio, ipercalcemia familiare ipocalciurica
 - Adenoma solitario
 - MEN
- **Associate ad alto turn-over osseo**
 - Iperparatiroidismo, Immobilizzazione, Tiazidici
- **Dipendenti dalla vitamina D**
 - Intossicazione di vitamina D
 - Sarcoidosi ed altre patologie granulomatose
 - Ipercalcemia idiopatica dell'infanzia
- **Associati ad insufficienza renale**
 - Iperparatiroidismo secondario,
 - Intossicazione di Al, Sindrome alcalina (milk-alkali)
- **Legate a neoplasie**
 - Tumori solidi con metastasi
 - Sintesi ectopica di PTH
 - Tumori ematologici (mieloma, linfomi)

Conseguenze:

- Affaticamento, accorciamento dell'intervallo QT, nausea, vomito, stipsi, calcificazioni ectopiche in sede renale, vascolare, cutanea.

Ipocalcemia (Ca <8.8 mg/dl)

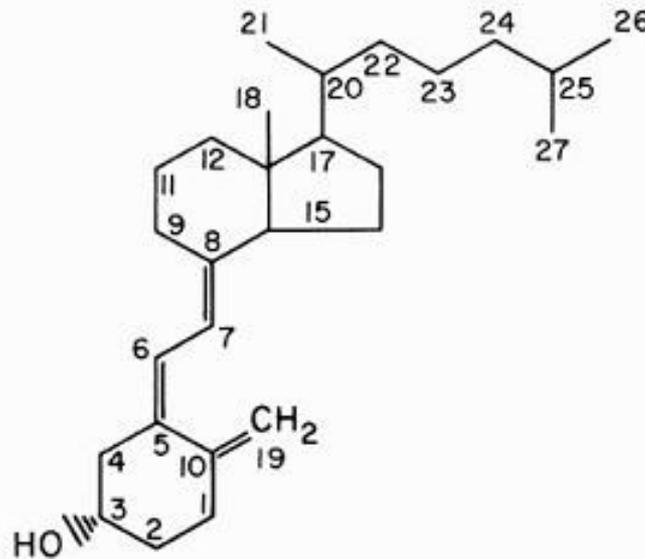
- Ridotta ionizzazione del Ca
 - acidosi
 - Intossicazione con acido fluoridrico
 - Aumento di acidi grassi liberi
 - Pancreatite acuta
- Con PTH soppresso
 - Ipoparatiroidismo ereditario
 - Ipoparatiroidismo acquisito
 - ipomagnesemia
- Con PTH aumentato
 - Pseudoipoparatiroidismo di tipo I (difetto recettoriale)
 - Carenza di vitamina D attiva
 - Primitiva
 - Secondaria a metabolismo alterato (IRC, insufficienza epatica)
 - Pseudoipoparatiroidismo di tipo II (difetti trasporto (Ca-P))

conseguenze

- Parestesie
- Crampi muscolari
- Crampi addominali
- Iper-riflessia
- Tetania
- Spasmo carpo-pediale
- Laringo spasmo
- Ipotensione arteriosa
- Insufficienza cardiaca

Vitamina D

Nel 1921 Sir Edward Mellanby scrisse:
"The action of fats in rickets is due to a
vitamin or accessory food factor which
they contain, probably identical with the
fat-soluble vitamin."



Vitamina D

La principale risorsa è rappresentata dall'integrazione alimentare. Sono noti circa 12 composti con le stesse proprietà, ma quelli più diffusi sono il ergocalciferolo o D2 (tessuti vegetali) e il colecalciferolo o D3 (tessuti animali) :

Dal 1930 Negli USA il latte presenta 400 UI (10 µg) di vitamina D per quarto , 1 tazza garantisce 1/4 del fabbisogno giornaliero di vitamina.

In natura quantità apprezzabili di Vitamina D si riscontrano nel pesce grasso (anguilla, tonno), nell'olio di pesce, nel tuorlo, nei latticini.

Fabbisogno giornaliero consigliato di vitamina D (RDA)

Fascia d'età	Uomini	Donne
1-6	10 µg o 400 UI	10 µg o 400 UI
19-50	5 µg o 200 UI	5 µg o 200 UI
51-69	10 µg o 400 UI	10 µg o 400 UI
>70	15 µg o 600 UI	15 µg o 600 UI

Fattori che influenzano la disponibilità di Vit. D

- 1) Localizzazione geografica**
- 2) Stagioni**
- 3) Pigmentazione cutanea**
- 4) Consuetudini**
- 5) Condizioni di vita/lavoro**
- 6) Dieta**

Raggi UV e vitamina D

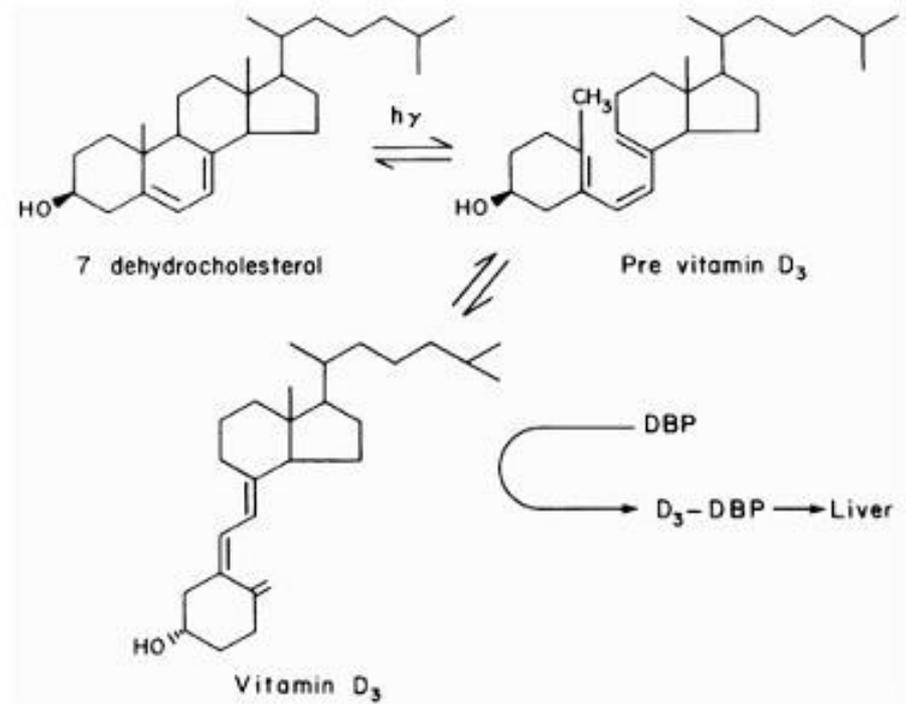
L'esposizione agli UV è influenzata dalla latitudine, dalla nuvolosità, dallo smog e dalle creme solari

Nel periodo Novembre-Febbraio, a Boston la quantità di radiazione solare è insufficiente a indurre una adeguata produzione di vitamina D.

Creme solari con fattore di protezione uguale o superiore ad 8 fermano gli UV che inducono la sintesi di vitamina D.

La capacità di sintesi cutanea di vitamina D si riduce con l'invecchiamento (>50a).

Azione degli UV



Il bagno di luce



Vitamina D ed Alimenti

Alimenti	IU	% Daily Value*
Olio di fegato di merluzzo, 1 cucchiaino	1360	340
Salmone cotto, 100 gr	360	90
Sardine sott'olio, 100 gr	270	70
Fegato di bovino cotto, 100 gr	30	8
Uovo intero	25	6

*con dieta di 2000 calorie

EFFETTI DELLA VITAMINA D SUL METABOLISMO DEL Ca^{++}

	Dieta con Ca^{++}	Dieta con Ca^{++}
CALCIO PLASMATICO ($\mu\text{g/ml}$)	.94	.94
PTH PLASMATICO (units/ml)	17	15
1,25 (OH)$_2$D$_3$ (pg/ml)	46	27
UPTAKE del Ca^{++} ($\mu\text{mole/30 min}$)	211	105

LA MINERALIZZAZIONE DELL'OSSO PUO'AVVENIRE GRAZIE
AL MANTENIMENTO DI ADEGUATE CONCENTRAZIONI DI
CALCIO E FOSFORO NEI FLUIDI EXTRACELLULARI

CUTE

7-deidroCOLESTEROLO

← UV

Vit. D₃ (COLECALCIFEROLO)

FEGATO

Vit. D₃ (COLECALCIFEROLO)

P-450 monoossigenasi

25 (OH) D₃

RENE

P-450 monoossigenasi

1, 25 (OH)₂ D₃
METABOLITA ATTIVO

24, 25 (OH)₂ D₃

RENE

OSSO

INTESTINO

VDR, il recettore dell'1,25-(OH)₂-D

È un recettore nucleare che funziona con RXR

Geni bersaglio

Gene:

- Recettore della vitamina D
- Proteine leganti il calcio
- Pompa del calcio
- Osteocalcina
- Fosfatasi alcalina
- 24-idrossilasi

- Ormone paratiroideo
- 1-idrossilasi
- Collagene
- Interleuchina-2
- Inteferone- γ

Trascrizione:

- Aumentata
- Aumentata
- Aumentata

- Aumentata
- Aumentata
- Aumentata

- Diminuita
- Diminuita
- Diminuita
- Diminuita
- Diminuita

Azione della vitamina D

INTESTINO - ASSORBIMENTO Ca^{++} via:

- (+) Differenziamento dell'epitelio di assorbimento**
- (+) Trascrizione di geni coinvolti nell'assorbimento e nel trasporto del Ca^{++}**
 - induce l'espressione di calbindina 9k (Ca-BP)**

RENE - RITENZIONE di Ca^{++} via:

- (+) Trascrizione di geni coinvolti nell'uptake e nel trasporto di Ca^{++}**

Azione della vitamina D

OSSO - LIBERAZIONE di Ca⁺⁺ dalla matrice via:

(+) Differenziazione e proliferazione degli osteoclasti

(+) Attività degli osteoclasti (sintesi/secrezione di enzimi che degradano la matrice)

OSSO - Sintesi dalla matrice via:

(+) sintesi di collagene e di osteocalcina da parte degli osteoblasti

EXPT

RATTI FEMMINE – Dieta carente di vitamina D

(con Calcio e Fosfati)



FERTILITA' [solo 30% dei controlli]



Dimensioni alla nascita

NO MALFORMAZIONI

Entro 2 settimane dalla nascita si sviluppa rachitismo

Velocità di accrescimento

FOLLOW-UP

EXPT RATTI FEMMINA – Dieta povera di vit. D (con Calcio e Fosfati)

Esame delle madri

- ➔ **CALCEMIA**
- ➔ **PTH plasmatico**
- ➔ **Produzione di latte** (solo 20% dei controlli)
- ➔ **Apporto di cibo**

Quando l'apporto di cibo veniva normalizzato, la velocità di crescita era normale e solo pochi neonati sviluppavano un lieve rachitismo

IN GRAVIDANZA

**LA MADRE E' L'UNICA FONTE DI CALCIO
PER IL FETO**

**Nel feto a termine sono depositati più di 30
grammi di Calcio**

**Durante le ultime settimane di gravidanza sono
richiesti giornalmente sino a 2 grammi di calcio
per soddisfare le necessità del feto**

**La carenza di vitamina D determina rachitismo nel
feto**

MECCANISMI MATERNI DI COMPENSO

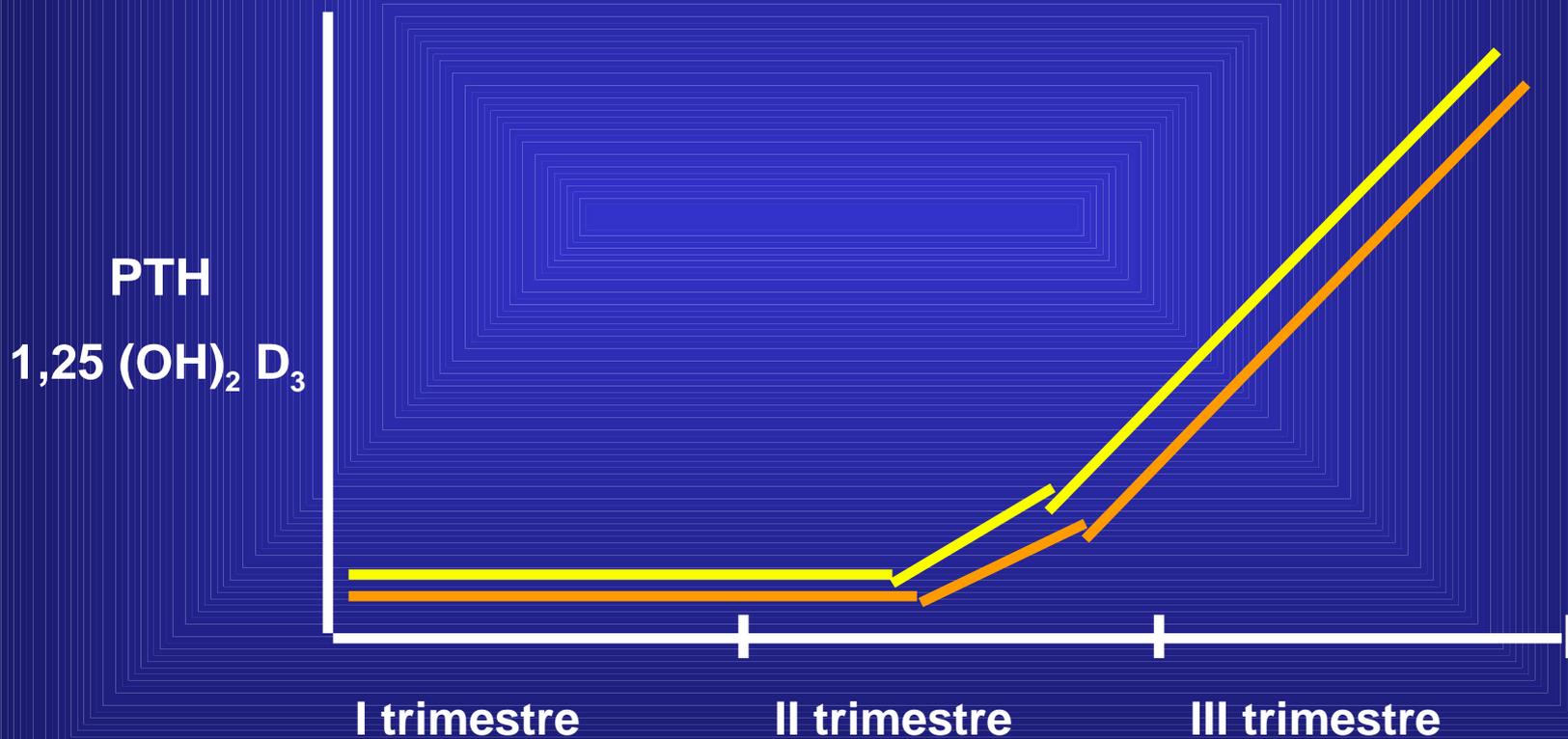
INTESTINO: AUMENTA L'ASSORBIMENTO DI Ca^{++}

RENE: AUMENTA LA SINTESI DI $1,25 (\text{OH})_2 \text{D}_3$

FEGATO: AUMENTA LA SINTESI DI Vit. D-BINDING PROTEIN

PARATIROIDI: AUMENTANO LA SINTESI E LA SECREZIONE BASALE DI PTH

Modificazioni dei livelli circolanti nella madre di PTH e $1,25 (OH)_2 D_3$



SANGUE MATERNO

PLACENTA

FETO

25 (OH) D_3

25 (OH) D_3

1 α IDROSSILASI

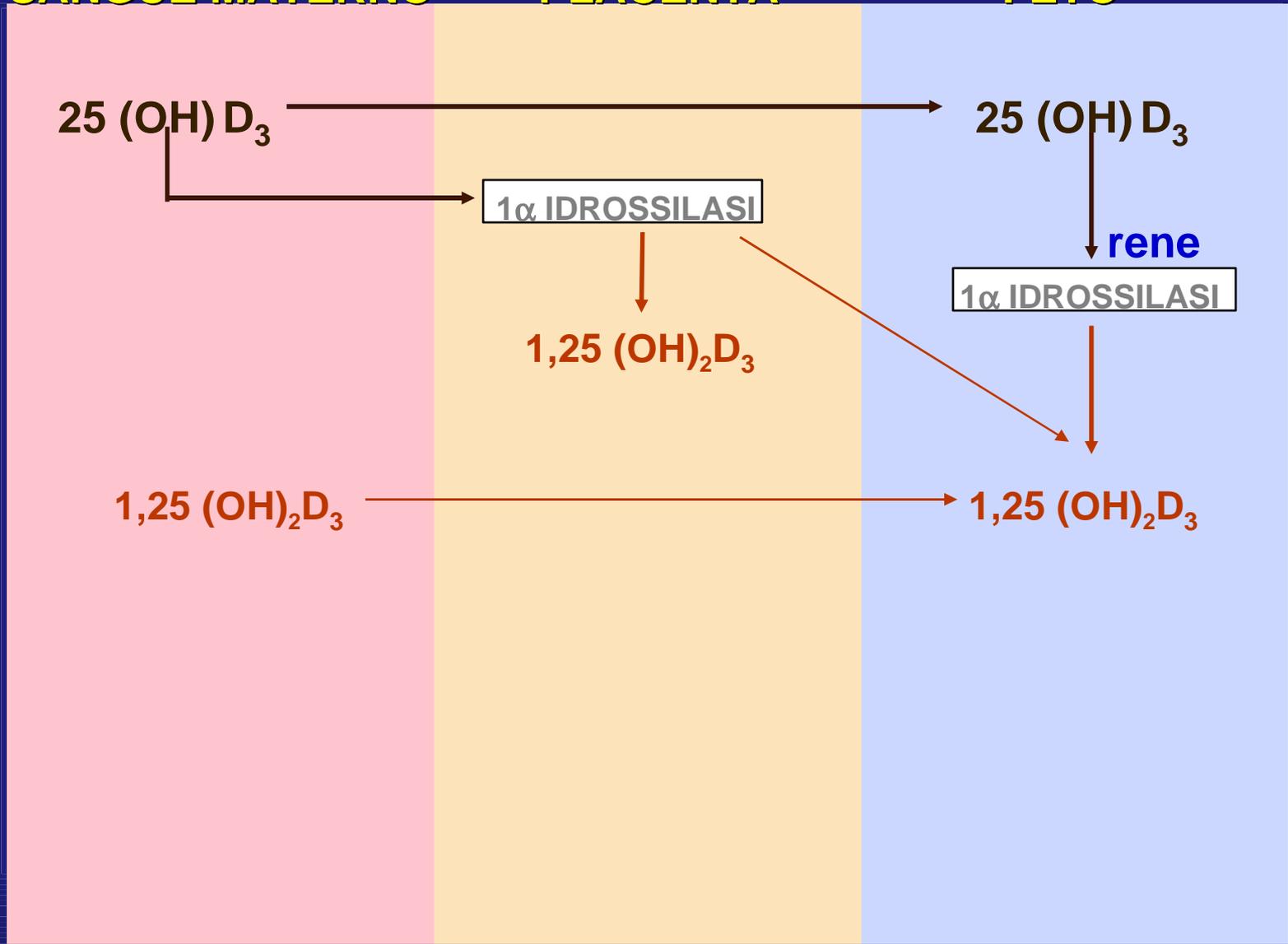
rene

1 α IDROSSILASI

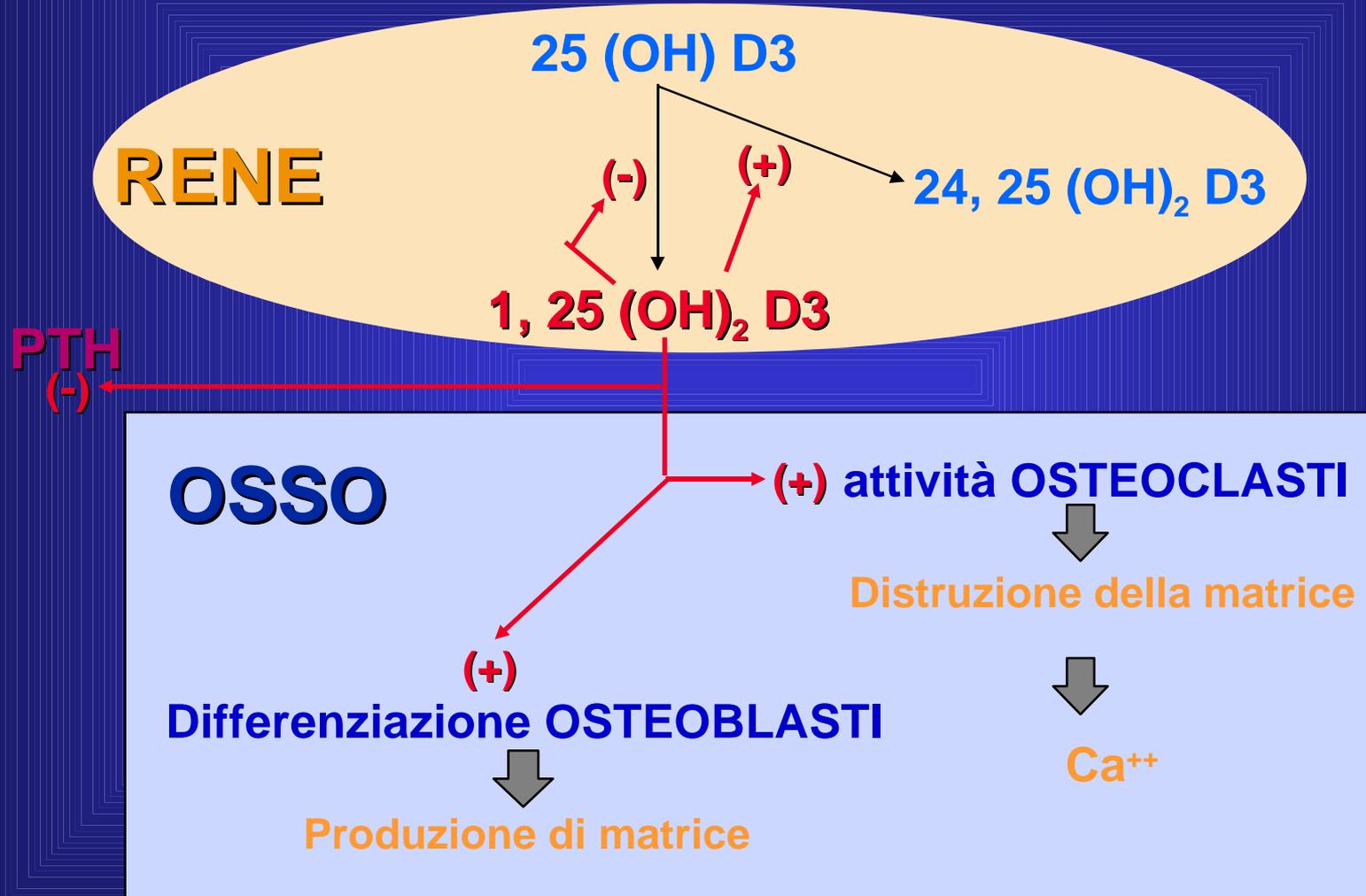
$1,25\text{ (OH)}_2\text{ D}_3$

$1,25\text{ (OH)}_2\text{ D}_3$

$1,25\text{ (OH)}_2\text{ D}_3$



CONTROLLO METABOLICO DELL'AZIONE DELLA VIT. D



Geni o prodotti genici regolati dalla vit. D

Funzione	Gene	Tessuto/cellule
Omeostasi del Ca ⁺⁺	Calbindina 9K Osteocalcina	Mucosa intestinale osteoblasti
Ormoni peptidici	TSH PTH	Ipofisi ratto Paratiroidi ratto
Fattori di crescita	TGF- β TNF- α	Tessuto osseo Cellule leucemiche
Oncogeni	<i>c-myc</i>	Carcinoma mammario

ALTERZIONI DEL METABOLISMO/AZIONE DELLA VITAMINA D

- Insufficienza di vitamina D
 - Alimentare
 - Ridotta esposizione alla luce solare
- Alterazioni acquisite od ereditate del metabolismo della vitamina D
- Resistenza congenita all'azione della vitamina D

**OSTEOPOROSI = RIDUZIONE GLOBALE
DEL VOLUME OSSEO**

- Sia la matrice ossea che la mineralizzazione sono quantitativamente
- Il quantitativo minerale relativo è normale

Il problema è di tipo QUANTITATIVO

OSTEOMALACIA = SCARSA MINERALIZZAZIONE

- La matrice ossea è essenzialmente normale
- Il contenuto minerale relativo è

Il problema è di tipo QUALITATIVO

Deformità ossee in corso di osteoporosi post menopausale



OSTEOMALACIA = SCARSA MINERALIZZAZIONE

- La massa ossea è essenzialmente normale
- Il contenuto minerale relativo è

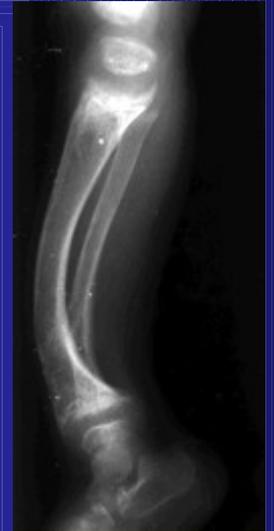
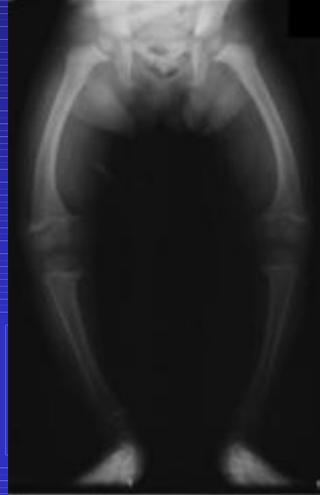
Il problema è di tipo QUALITATIVO

RACHITISMO = OSTEOMALACIA
dell'osso che cresce

Carenza di vitamina D

Patologia	Strutture coinvolte	Effetti principali
Rachitismo	Ossa	Ridotta calcificazione a cui segue malformazioni ossee degli arti (varismo o valgismo) e crescita ritardata; Esuberanza delle carilagini non calcificate con allargamento delle metafisi delle ossa lunghe (ginocchio, polso); tumefazione delle coste (“rosario”), del bacino, del rachide (cifoscoliosi), chiusura ritardata delle fontanelle che induce un rapido allargamento della testa (cranio natiforme).
	Sangue	Riduzione della calcemia e della fosfatemia
	Denti	Eruzione ritardata , denti non ben formati con precoce usura
	Muscoli	Lassità muscolare con protrusione dell’addome, crampi, ipotonia muscolare
	Sistema escretorio	Aumento di calcio nelle feci; ipocalciuria
	Sistema endocrino	Ipersecrezione dei ormone paratiroideo

Rachitismo



Carenza di vitamina D

Patologia	Strutture coinvolte	Effetti principali
Osteomalacia	Ossa	Effetti del rammollimento, dolori ossei diffusi, fratture patologiche, pseudofratture che colpiscono le costole, il bacino, le scapole, le ossa lunghe degli arti
	Sangue	Riduzione della calcemia accompagnata o meno da ipo- fosfatemia, aumento della fosfatasi alcalina
	Muscoli	Astenia muscolare, fascicolazioni, crampi

Vitamina D

Malassorbimento – Celiachia, M. di Chron, resezione dello stomaco o dell'intestino, deficit di lipasi pancreatiche, patologie che inducono uno scarso assorbimento di lipidi

STEROIDI – interferiscono col metabolismo vit. D e riducono l'assorbimento intestinale di Ca^{++}

Vitamina D

DIABETE – Basse concentrazioni di insulina modificano il metabolismo della vitamina D

➔ Grave ipocalcemia neonatale

ANTI-CONVULSIVANTI – interferiscono col metabolismo vit. D

➔ Elevata incidenza di rachitismo neonatale

➔ Alta incidenza di osteomalacia nelle madri

PATOLOGIE GENETICHE – coinvolgenti il metabolismo della Vit.D

➔ **RACHITISMO VITAMINA D- DIPENDENTE**

RACHITISMO VITAMINA D- DIPENDENTE

Sintomi clinici e biochimici di carenza di vit. D
ma non c'è carenza di vitamina D

Tipo I – Basse concentrazioni sieriche di $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$
➔ Deficit di sintesi di $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ nel rene

Tipo II – Concentrazioni sieriche normali di $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$
➔ Alterazione del recettore della vitamina D

Rachitismo vit.D dipendente tipo II

Anomalia del recettore	Proteina	DNA
Assenza di legame dello steroide	Manca il recettore Dominio di binding non funzionale	Delezione genica, mutazione, alterazione regione del promotore Mutazione genica
Ridotta affinità	Dominio di legame con lo steroide alterato	Mutazione genica
Ridotta capacità di legare	Dominio di legame con lo steroide alterato, proteina alterata	Mutazione genica
Ridotto legame con la cromatina	Alterato dominio di legame con il DNA, difetti di fosforilazione	Mutazione genica

Eccesso di vitamina D

Patologia	Strutture coinvolte	Effetti principali
Ipervitaminosi	Ossa	Aumentato riassorbimento
	Sangue e cuore	Aumento della calcemia e della fosfatemia, aritmie
	Sistema nervoso	Irritabilità, cefalea, astenia, perdita di appetito, eccessiva sete
	GI	Stipsi
	Tessuti	Calcificazione dei tessuti molli (vasi sanguigni, rene, cuore, polmoni, tessuti periarticolari)
	Sistema escretorio	Ipercalciuria, nefrolitiasi, insufficienza renale