

FUNCIONES FISIOLÓGICAS DEL CALCIO, FOSFORO Y MAGNESIO

Maestría USAL 2015

Dr. Marcelo Sarli.

FUNCION DEL CALCIO

- 99% EN HUESO cristal de hidroxiapatita $\text{Ca}_{10}(\text{OH})_2 (\text{POH}_4)_6$.
- ROL OSEO (estructural) FORMACION OSEA.
- ROL DENTAL/MAXILARES (digestión).
- Niveles plasmáticos estrechos 8.5-10.5 mg/%.
- FUNCIONES INTRA Y EXTRACELULARES.
- CONTRACCION MUSCULAR (ESTRIADA Y CARDIACA).
- INTEGRIDAD DE MEMBRANA (LEC).
- POTENCIALES DE MEMBRANA.
- TRANSMISION NEURONAL (sinapsis, transmisión de estímulos)
- CASCADA DE COAGULACION.
- COFACTOR ENZIMATICO (deshidrogenasas mitocondriales, fosfolipasas y proteasas).

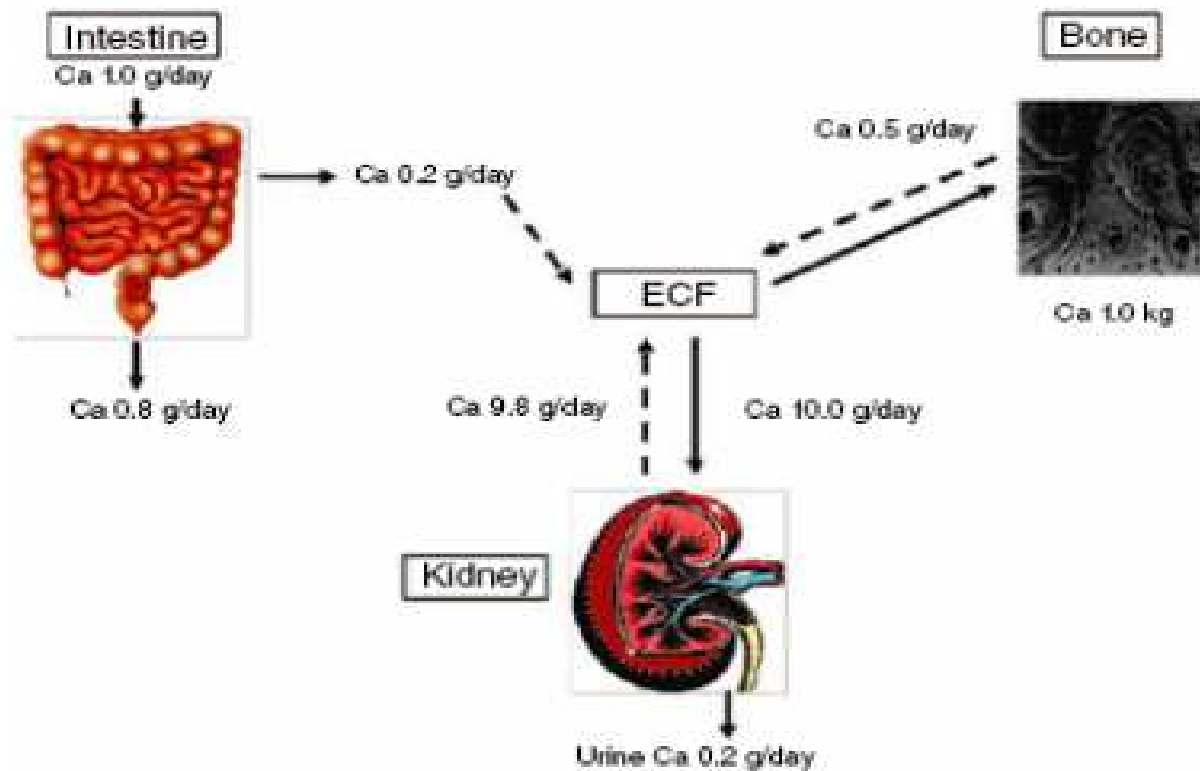
FUNCION DEL CALCIO

- NEURONAS: CANALES DE CALCIO ION SELECTIVO, VOLTAJE DEPENDIENTE. EL CALCIO FAVORECE LA FUSION DE LAS VESICULAS SINAPTICAS Y LA LIBERACION DEL NEUROTRANSMISOR A LA HENDIDURA SINAPTICA.
- MUSCULARES TROPONINA C y CALMODULINA PARA CONTRACCION MUSCULAR
- Secreción de insulina
- Mediador de la vasoconstricción y vasorelajación

CALCIO

- 1000 gramos en todo el cuerpo
- 99% en esqueleto como cristales de hidroxapatita [$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)(\text{OH})_2$]
- 1% no óseo (91.8% en LIC y 8.2% en LEC)
- LIC calcio libre en citosol como 2do mensajero y responsable de los potenciales transmembrana.
- calcio secuestrado retículo endoplásmico/mitocondrias y unido a proteínas
- LEC 500 mg de calcio plasmático, resto Líquido intersticial
- Calcio plasmático (8.5 y 10.5 mg/dL)
- 50% ionizado (2.12 to 2.62 mM) su ionización según ph plasmático, a menor ph mayor ionización.
- 40% no difusible unido a proteínas (albúmina)
- 10% acomplejado a citrato y PO_4

Homeostasis mineral



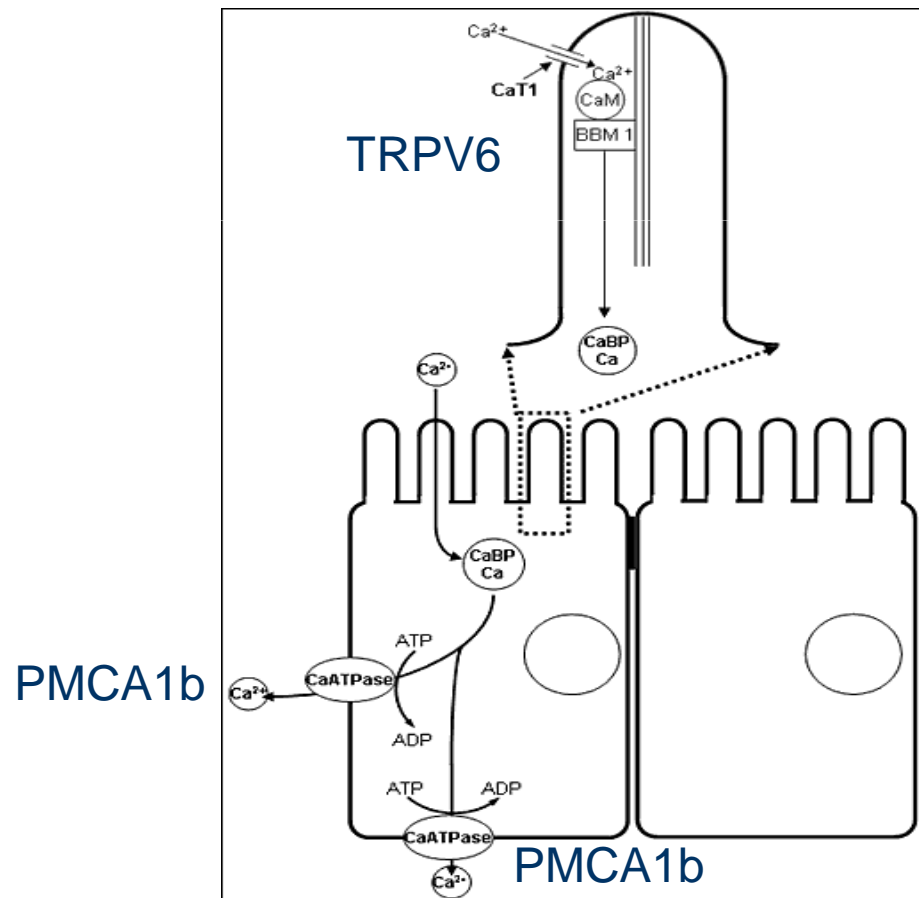
Absorción intestinal

- La concentración plasmática de calcio se mantiene en un rango muy estrecho.
- Ingesta 800 – 1000 mg/d
- 30% se absorbe en duodeno y yeyuno (200 mg/d) es mayor en las etapas de crecimiento y en casos de necesidad la absorción puede aumentarse hasta un 45% en ancianos y 70% en jóvenes.
- A mayor oferta en el tubo digestivo menor absorción
- Es quelado por fitatos y oxalatos

Absorción intestinal

- Difusión simple paracelular (mecanismo no saturable, poca importancia y dependiente de gradiente)
- Los mecanismos de absorción activos comprometen tres pasos secuenciales; un paso limitante que es el pasaje de calcio hacia las células intestinales que requiere de la expresión de TRPV6 (una channel-associated protein), unión a annexin2 y calbindin-D9K; y por último extrusión basolateral por PMCA1b
- Mecanismo activo transcelular estimulado por PTH y vitamina $1.25 \text{ (OH)}_2\text{D}_3$

Absorción intestinal



Condiciones que modifican la absorción de calcio

Table 22.1. Conditions That Increase or Decrease Intestinal Calcium Absorption

Increased Calcium Absorption	Decreased Calcium Absorption
Increased renal 1,25(OH) ₂ D ₃ production	Decreased renal 1,25(OH) ₂ D ₃ production
Growth	Vitamin D deficiency
Pregnancy	Chronic renal insufficiency
Lactation	Hypoparathyroidism
Primary hyperparathyroidism	Aging
Vitamin D-dependent rickets type 1	
Idiopathic hypercalciuria	
Increased extra-renal 1,25(OH) ₂ D ₃ production	Normal 1,25(OH) ₂ D ₃ production
Sarcoid and other granulomatous diseases	Glucocorticoid excess
B-cell lymphoma	

Manejo Renal

- Riñón filtra el calcio plasmático no unido a proteínas
- Calcio filtrado 10 g/día
- Reabsorción 98% del calcio filtrado
- 65% túbulo contorneado proximal entre las células por diferencias de concentración y potencial eléctrico, y poco por transporte celular activo modulado por PTH a través de ATPasa Mg dependiente con bomba Na/Ca.
- 20% de calcio se reabsorbe en la zona cortical en el asa ascendente de Henle, y 15% se reabsorbe en el túbulo contorneado distal. En ambos sitios la PTH se une a su receptor y aumenta la reabsorción de calcio.
- 2% Excreción final (100 – 300 mg/24 hs).

Manejo Renal

- En el TCD la PTH aumenta la actividad del cotransportador Na/K/2Cl que dirige la resorción de NaCl y estimula la resorción paracelular de calcio y magnesio.
- El CaSR también está presente en el TCD, donde el aumento del calcio en el ECF activa la fosfolipasa A2, reduciendo la actividad del cotransportador Na/K/2Cl y del canal apical de K, y disminuye la resorción paracelular de calcio. Por lo tanto la elevación del calcio en ECF antagoniza los efectos de la PTH en este segmento del nefrón.
- La inhibición de la reabsorción del NaCl y su pérdida por orina, contribuye a la depleción de volumen que se observa en las hipercalcemias severas y actúa, de alguna manera, como la furosemida.

Manejo Renal

- En el TCD, PTH estimula la transferencia del calcio luminal hacia las células tubulares renales estimulando el receptor potencial channel (TRPV5). Puede estimular también la translocación del calcio a través de las células desde la superficie apical a la basolateral utilizando proteínas tales como calbindin- D28K, y activa la extrusión de calcio desde las células hacia la sangre vía un intercambiador de $\text{Na}^+ / \text{Ca}^{2+}$, denominado NCX1. La PTH estimula potentemente la reabsorción de calcio en el TCD aumentando la actividad del NCX1 a través un mecanismo mediado por AMP cíclico.

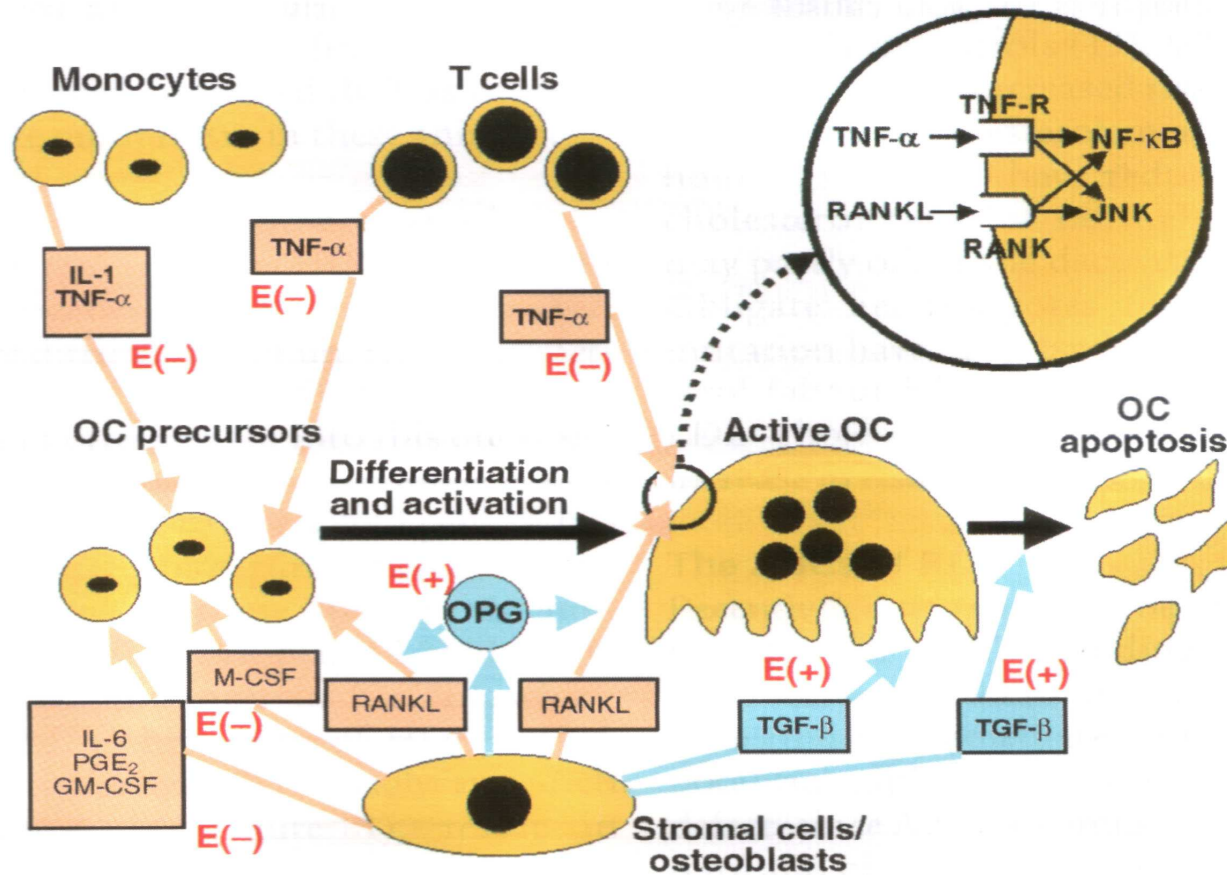
El tercer protagonista, el hueso.

- Ajustes plasmáticos de calcemia con esqueleto
- Intercambio con hueso 500mg/día
- Flujo bidireccional bajo regulación hormonal
- Hueso actúa como reservorio de calcio: Cristal hidroxiapatita estructura estable, mientras que el calcio del líquido intersticial es menos estable e intercambiable.
- El calcio es liberado por la resorción osteoclástica durante el proceso de remodelado óseo.

Manejo hormonal óseo

- En el hueso rPTH esta presente en los osteoblastos, que son de origen mesenquimatosos, pero no en los osteoclastos que son de origen hematológico.
- Una importante función de la PTH en hueso es estimular la resorción osteoclastica, que libera calcio hacia el ECF.
- Las hormonas calcitroficas PTH, PTHrP y $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ estimulan la resorción osteoclastica aumentando la frecuencia de activación de las unidades de remodelación.

RANK-RANKL-OPG



Regulación hormonal del hueso

- El mayor regulador de PTH es la calcemia. Calcemia y [PTH] siguen una curva sigmoidea, con un punto intermedio llamado “Set Point”, que es el valor de calcemia que mantiene inhibida al 50% la secreción de PTH.
- Las paratiroides censan la calcemia mediante el CaSR.
- La hipocalcemia estimula la secreción de PTH y lleva a la hiperplasia de las células paratiroides, mientras que la $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ tiene el efecto inverso.

Calcemia/[PTH]

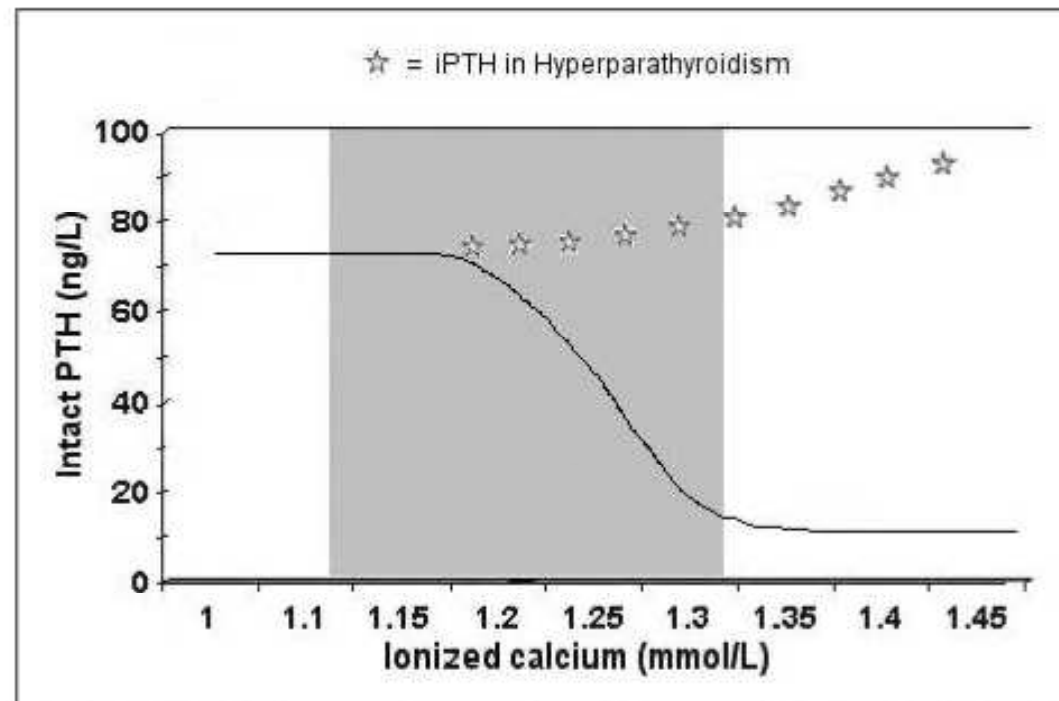
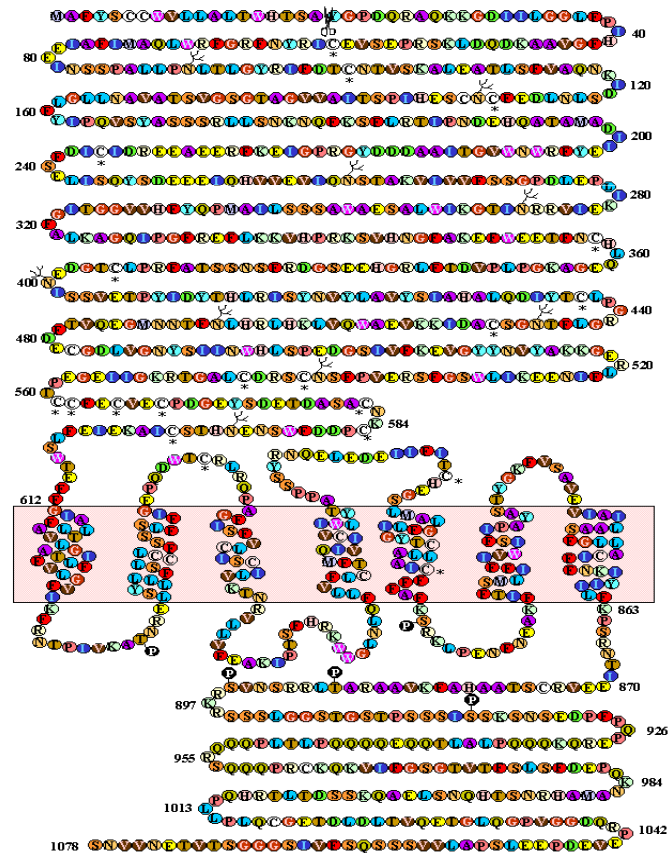
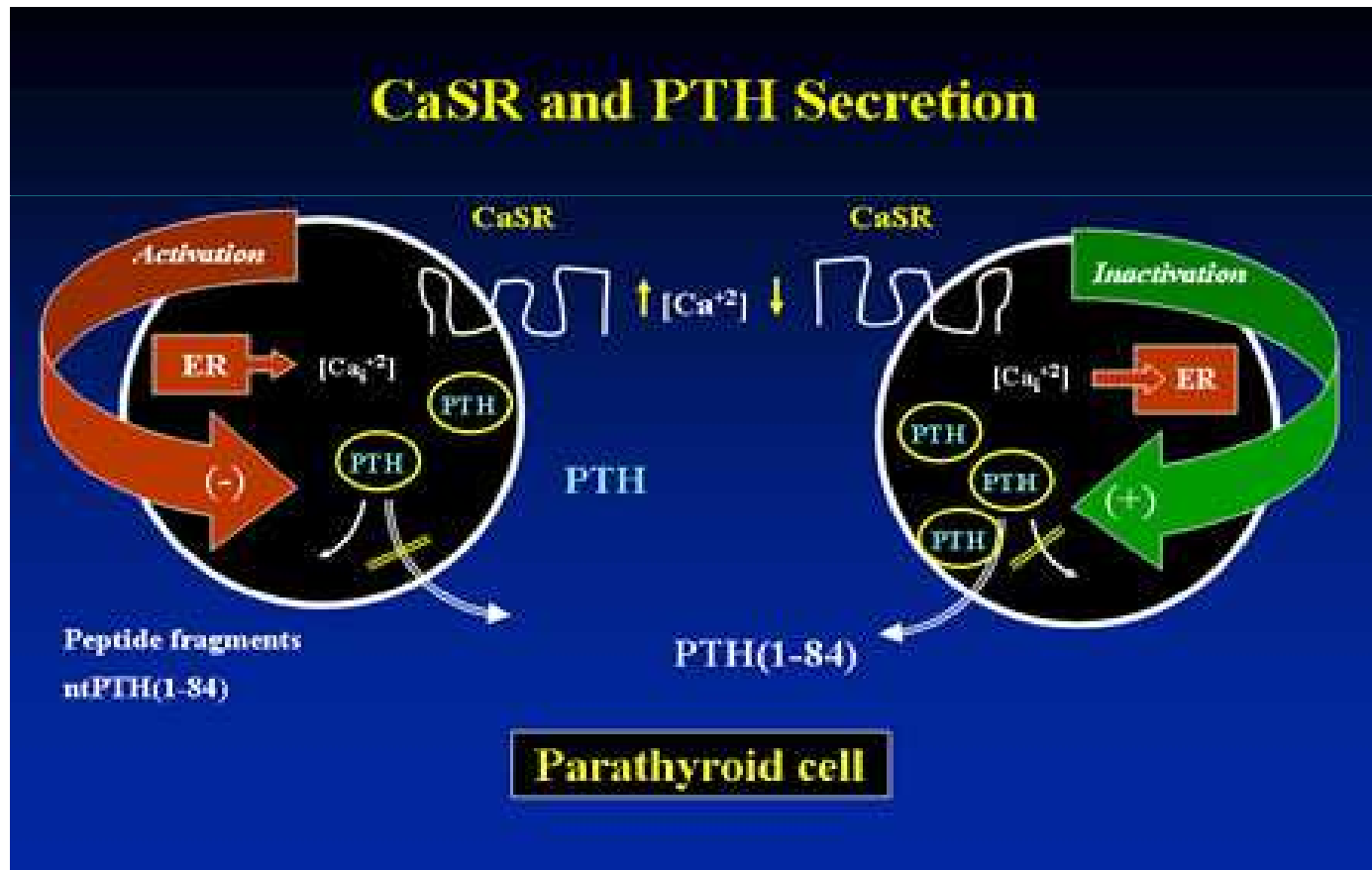


Fig. 1. Relationship between intact parathyroid hormone (*iPTH*) and ionized calcium in normal physiologic state and hyperparathyroidism. *Shaded area* = normal range for ionized calcium.

Receptor sensor del Calcio



Receptor sensor del Calcio

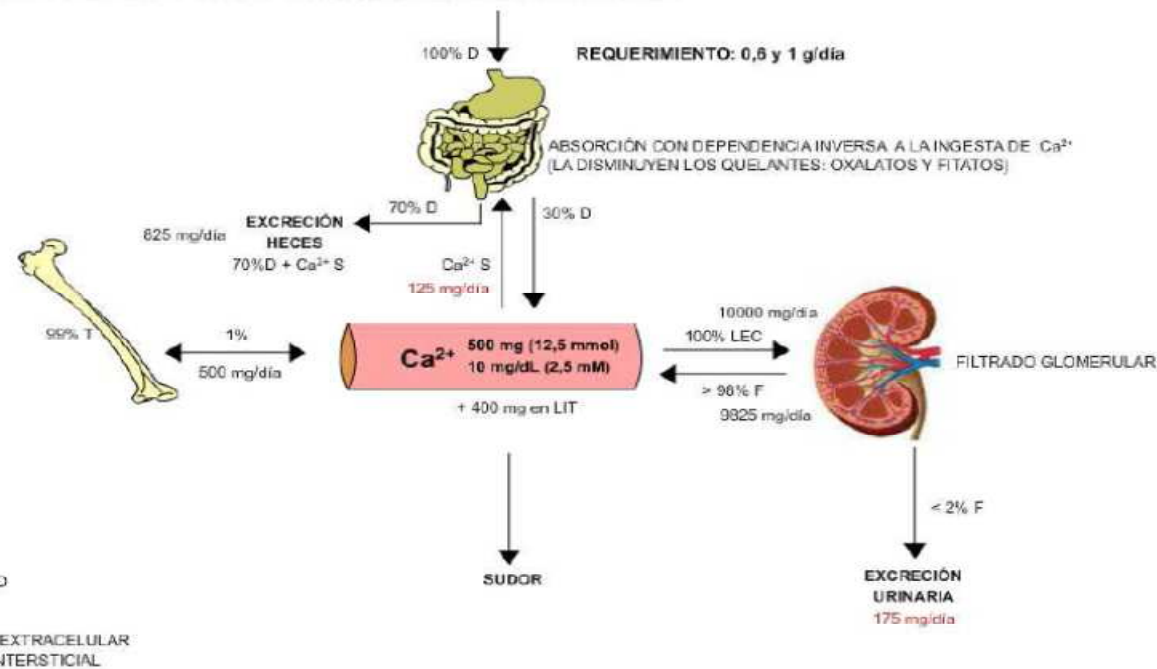


Regulación hormonal del hueso

- La vitamina D es esencial en la mineralización ósea por el estímulo de la absorción intestinal de calcio, pero su acción fundamental está en el estímulo de la resorción ósea por la $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$.
- Tanto PTH como $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ estimulan el sistema RANK/RANKL que promueve la diferenciación osteoclástica aumentando la calcemia.
- La $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ promueve la calciuria por el estímulo de CaSR y de manera dudosa en forma directa.

Homeostasis mineral

HOMEOSTASIS DEL CALCIO: $INGESTA = EXCRECIÓN URINARIA + EXCRECIÓN INTESTINAL$



FUNCIONES DEL MAGNESIO

- ES ESENCIAL
- COFACTOR DE CIENTOS DE PASOS METABOLICOS (asas, kinasas y ciclasas)
- CORRIENTES IONICAS
- ESTABILIZADOR DE MEMBRANA
- FOSFORILACION OXIDATIVA, GLICOLISIS.
- TRANSCRIPCION DE ADN, SINTESIS PROTEICA.

MAGNESIO

- CONTENIDO CORPORAL TOTAL 25 GRAMOS
- 4to catión más abundante y 2do intracelular en vertebrados
- 70% EN COMPLEJOS CON CA y P EN EL HUESO
- 30% EN LEC y LIC (tejidos, glóbulo rojo, miocito)
- EN PLASMA: 80% ionizado y 20% difusible unido a proteínas (albúmina y globulinas), y en complejos con citrato y fosfato
- Músculo mayor concentración de Mg que Ca, mientras que en plasma es mayor la concentración de Ca
- LCR es mayor su concentración que en plasma

Magnesio en Sangre

- CONCENTRACION DESEABLE MAYOR A 2 mg/%
- Recomendaciones de ingesta diaria : 150mg en niños, 300mg mujeres, 350mg varones, 400mg embarazo y lactancia.
- ALIMENTOS RICOS EN Mg: nueces, cereales, vegetales verdes y carnes

Absorción intestinal

- El magnesio es abundante en los alimentos de origen celular. La deficiencia por bajo aporte es rara la hipomangnesemia sólo se ve en los trastornos absotivos severos y en IRC.
- Se absorbe 35 – 40% de lo ingerido y su absorcion es proporcional a su aporte. Cuando la ingesta supera los 28 g/día el balance es positivo.
- La coingesta con PO4 forma complejos insolubles y disminuye la absorción.
- La $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ no regula su absorción.
- Absorción/secreción en las células epiteliales del yeyuno es voltaje dependiente.
- Se identifico un canal iónico para el magnesio, TRPM6, en ribete de las celulas intestinales que parece jugar un rol importante en la regulación de la homeostasis del magnesio. Se desconoce si TRPM6 es regulado por PTH ó $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$.

Manejo Renal del magnesio

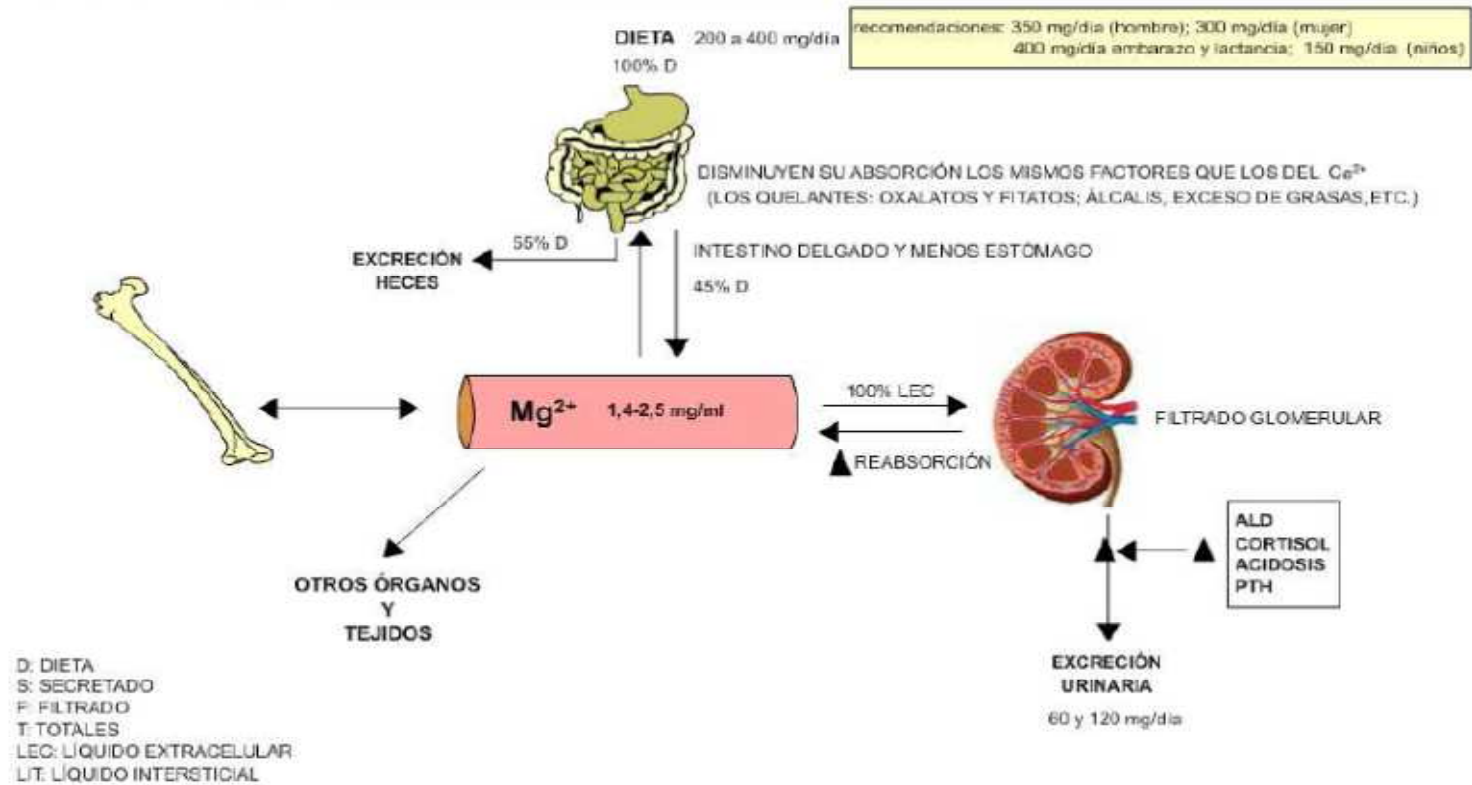
- El 70% del magnesio es ultrafiltrable (ionizado + acomplejado).
- 95% del magnesio filtrado se reabsorbe. 15% TCP, 70% en la porción cortical del asa de Henle y 10% en TCD por vía transcelular.
- Estimula el CaSR de la membrana basolateral que disminuye la reabsorción tubular de Mg.
- La excreción urinaria es de aproximadamente 24 mmol/24 hs.
- La hipermagnesemia estimula el CaSR y aumenta la magnesuria. La hipomagnesemia estimula la reabsorción en el asa de Henle. Los diuréticos de asa estimulan la magnesuria y los tiazídicos no tienen efecto.
- El TRPM6 jugaría un rol fundamental en la homeostasis del Mg a nivel intestinal y renal.

Magnesio y hueso

- 1/3 EN SUPERFICIE: ESTABILIZA AL CRISTAL Y PERMITE FACIL INTERCAMBIO.
- RESTO FORMANDO PARTE DE LA ESTRUCTURA DEL CRISTAL DE HIDROXIAPATITA.
- INFLUENCIA LA FORMACION, SECRECION Y EL EFECTO EN EL TEJIDO OSEO DE HORMONAS QUE REGULAN LA HOMEOSTASIS DEL ESQUELETO.
- DIRECTA ACCION SOBRE FUNCION DE LAS CELULAS OSEAS Y EN LA FORMACION Y CRECIMIENTO DEL CRISTAL DE HIDROXIAPATITA.
- LA HIPOMAGNESEMIA DISMINUYE SECRECION Y ACCION DE PTH, ALTERA EL CRECIMIENTO OSEO Y LA FORMACION DEL CRISTAL, MENOR SINTESIS DE CALCITRIOL, RESISTENCIA A VITAMINA D, OSTEOPOROSIS.

Homeostasis mineral

HOMEOSTASIS DEL MAGNESIO INGESTA = EXCRECIÓN URINARIA + EXCRECIÓN INTESTINAL



FOSFORO

- ES UNO DE LOS COMPONENTES MAS ABUNDANTES DE TODOS LOS TEJIDOS (600-900 gramos en total)
- MAYOR CONCENTRACIÓN EN HUESO Y DIENTES (90%)
- 9% en LIC (tejidos) y 1% en LEC (plasma e intersticio)
- EN PLASMA: 12 mg% de los cuales 8mg% en formas orgánicas y el resto forma iónica difusible: fósforo inorgánico como (monohidrogeno divalente (POH^-) y dihidrogenado monovalente (POH_2^-), Unido a proteínas (fosfolípidoslipoproteínas), unido a cationes (Ca, Mg o Na) como aniones fosfatos (acido pirofosfórico o pirofosfato).

FUNCIÓN DEL FOSFORO

- IMPORTANTE EN FUNCIONES CELULARES Y EN LA MINERALIZACION OSEA
- **FUNCION ENERGETICA:** CONCENTRACION DE ENERGIA (ATP)
- **FUNCION ESTRUCTURAL:** AC. NUCLEICOS, HIDROXIAPATITA, FOSFOLIPIDOS DE MEMBRANA
- **REACCIONES ENZIMATICAS** (GLICOLISIS)
- **FUNCION PROTEICA** AFINIDAD DE HEMOGLOBINA (capacidad de transporte de O₂ por la regulación de la síntesis del 2,3 difosfoglicerato)

FOSFORO

- **INGRESO POR DIETA** 1.5 g/día (1.5-3 veces los requerimientos mínimos) Ingresa como P orgánico e inorgánico.
- 70% de la ingesta es absorbido como P inorgánico
- Se absorbe a lo largo de todo el intestino, pero principalmente en el intestino delgado. La absorción en colon es solo tiene lugar a altas concentraciones.

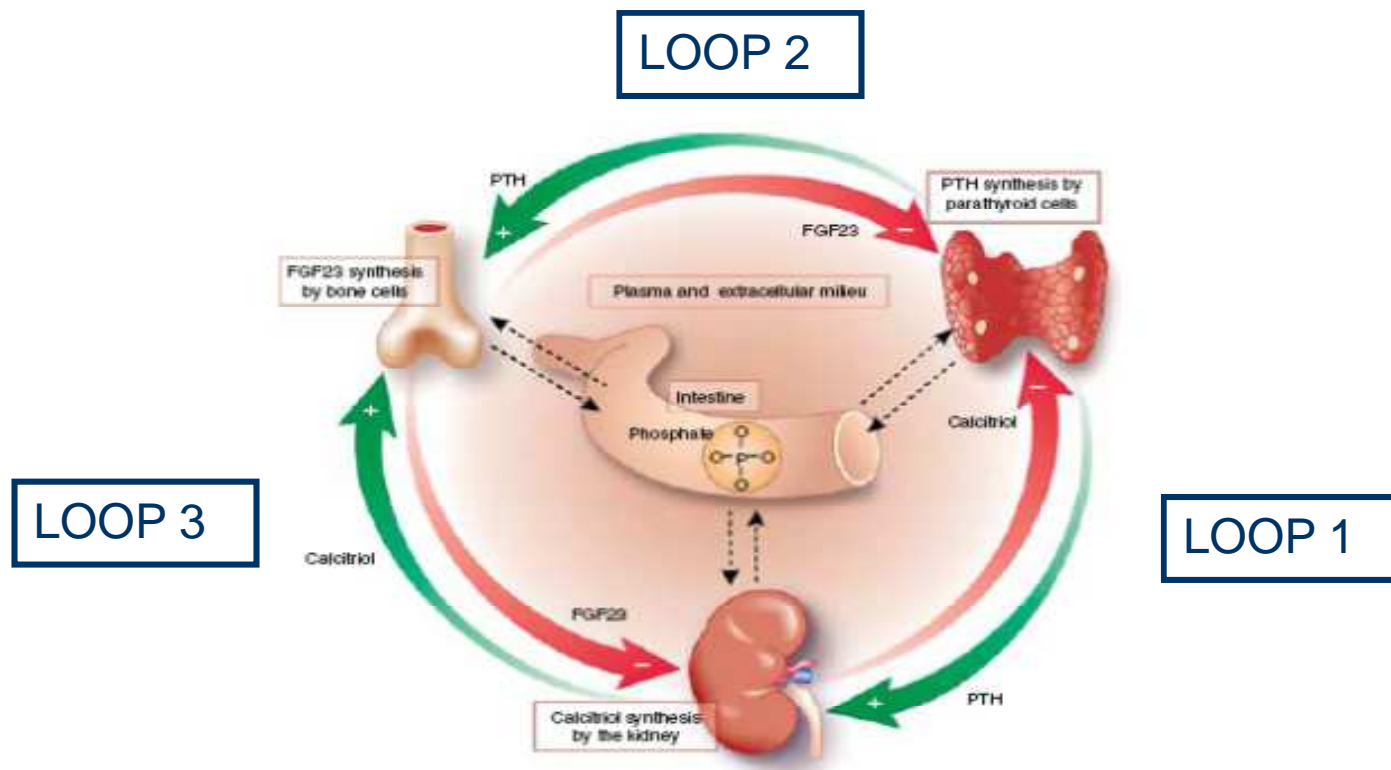
MECANISMO ABSORCION

- Hay dos mecanismos de absorción, uno pasivo dependiente del gradiente electroquímico que contribuye con el 30% a 80% de la absorción total (dependiente de la concentración intestinal) y otro activo.
- La absorción pasiva se produce a través de las uniones estrechas de las células intestinales que interactúan con el citoesqueleto.
- El mecanismo activo es el cotransporte dependiente de sodio, a través de dos cotransportadores el (SLCA34) tipo II, dentro de los cuales el (Npt2b) es el fundamental en el intestino, y el (SLC20) tipo III dentro de los cuales están Pit1 y Pit2.
- El Npt2b es el responsable del 90% de la absorción activa y se encuentra saturado en condiciones fisiológicas y solo actuaría en condiciones de bajo aporte. La expresión del Npt2b es modulada por varios factores: EGF23, MEPE (fosfoglicoproteína de matriz extracelular), hormonas tiroideas, corticoides, estrógenos y acidosis metabólica. Dieta baja en fósforo y 1,25 vitamina D aumentan la expresión de Npt2b. El 10% restante los cotransportadores tipo III que se expresan ubicuamente en el borde apical de las células del yeyuno ileon.
- Se ha descrito en Humanos upregulation de todos los cotransportadores luego de una dieta rica en fosfatos lo que llevaría a una hiperfosfatemia dos horas después de la ingesta.

Mecanismos de control de la fosfatemia

- Una vez absorbido el fosfato ingresa en el compartimiento extracelular, especialmente el plasma, donde su concentración es estrechamente regulada por el riñón, el hueso y las paratiroides a través de tres feedback loops.
- LOOP 1 Las paratiroides producen PTH que en el riñón estimula la excreción de fosfato y la síntesis de Calcitriol, entonces los bajos niveles de fosfato y elevados de calcitriol disminuyen la síntesis de PTH.
- LOOP 2 En el hueso la PTH estimula la producción de fibroblast growth factor 23 (FGF23) y liberación de fosfato. Luego del aumento de la remodelación ósea FGF23 inhibe la secreción de PTH, el fosfato tiende a estimular la producción de PTH.
- LOOP 3 FGF23, a nivel renal estimula la excreción de fosfatos e inhibe la producción de calcitriol, tendiendo a disminuir la fosfatemia por estos dos mecanismos. Por otro lado la síntesis de Calcitriol, estimulada por PTH, estimula la producción de FGF23 por el hueso.
- La interacción de estos tres loops contraregulatorios mantiene estrechamente controlada la absorción intestinal de fosfato y su concentración plasmática.
- En la actualidad existe evidencia de que debe existir un sensor intestinal de fosfato que alerta a estos órganos (probablemente al riñón o más) en casos de sobrecarga o deficiencia de fosfato.

Loops de control

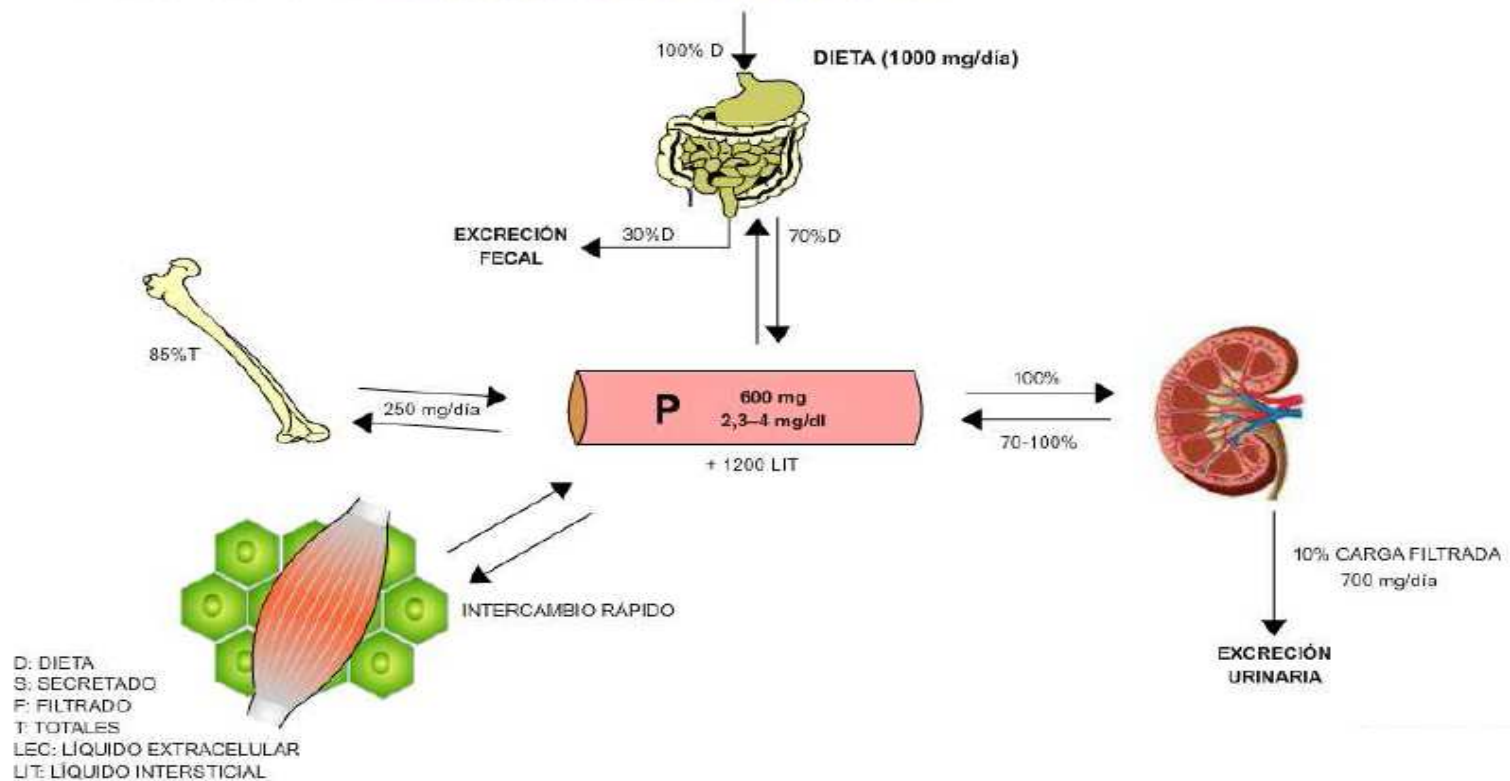


Excreción renal

- El 80% de lo filtrado se reabsorbe en el túbulo contorneado proximal.
- FGF23 y PTH reducen la reabsorción renal de Pi, pero tienen efectos inversos sobre $1,25(\text{OH})_2 \text{D}$ (PTH estimula $1\alpha(\text{OH})\text{asa}$ y FGF23 la enzima catabólica $24(\text{OH})\text{asa}$).
- Dos proteínas son responsables de la reabsorción de Pi en el riñón y son los cotransportadores sodio – fosfato tipo II NPT2a y NPT2c, que se expresan en la membrana apical del TCP.
- FGF23 down regula ambos cotransportadores.

Homeostasis mineral

BALANCE DEL FÓSFORO: INGESTA = EXCRECIÓN URINARIA + EXCRECIÓN INTESTINAL



Muchas gracias por su atención

