

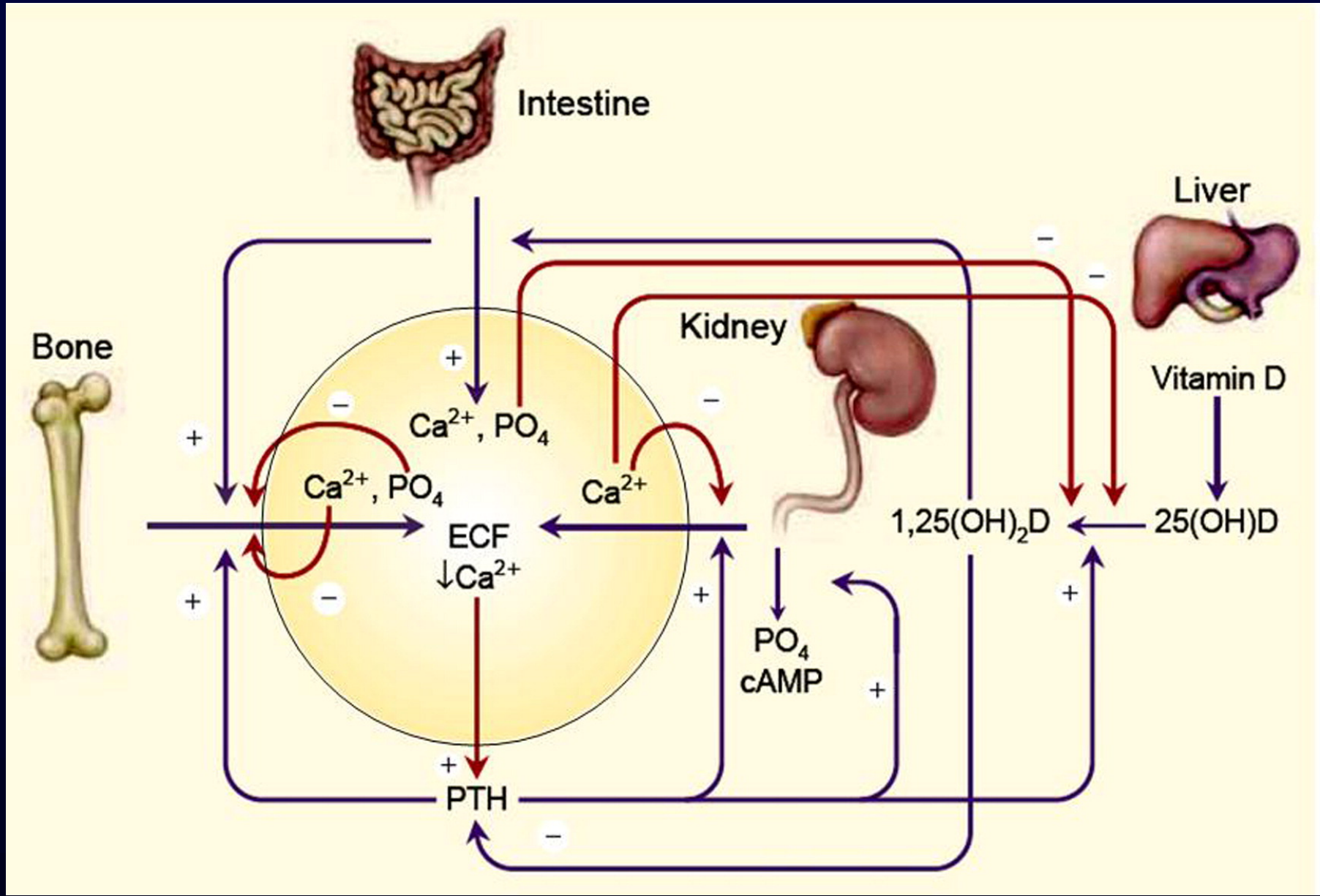
**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

***METABOLISMO  
DO CÁLCIO E FÓSFORO***

***Profa. Dra. Lucila LK Elias***

# **TÓPICOS:**

- ✓ ***HORMÔNIOS QUE REGULAM A HOMEOSTASE DO  $[Ca^{2+}]$  E FOSFATO***
- ✓ ***AÇÕES DO PTH***
- ✓ ***MECANISMO DE AÇÃO DO PTH NO OSSO***
- ✓ ***SÍNTESE DA VITAMINA D E SUAS AÇÕES CALCÊMICAS***
- ✓ ***PRINCIPAIS FATORES ENVOLVIDAS NO CONTROLE DA HOMEOSTASE DO FOSFATO***
- ✓ ***CALCITONINA: AÇÕES***
- ✓ ***ADAPTAÇÕES ÀS ALTERAÇÕES DO BALANÇO DE CÁLCIO***

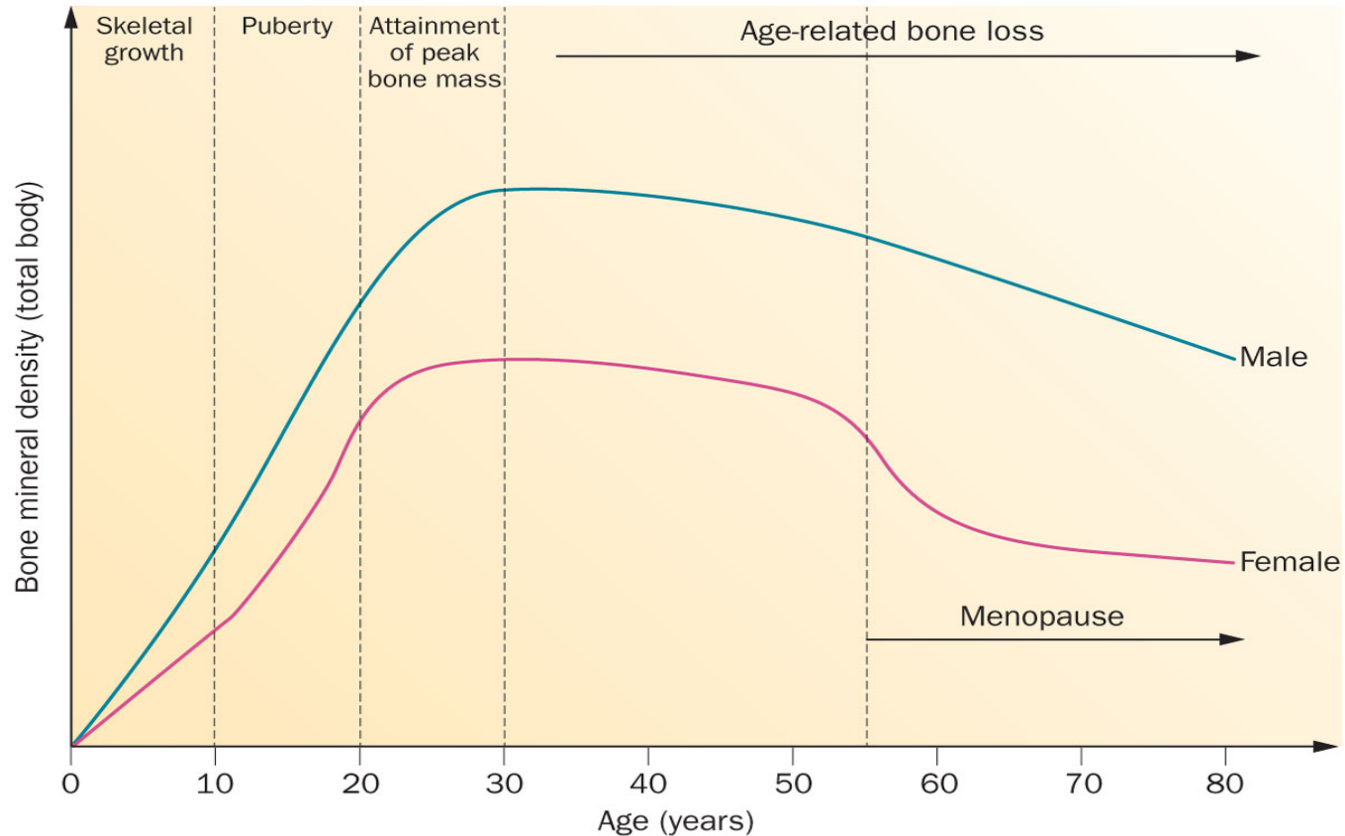


# NECESSIDADE DIÁRIA DE CÁLCIO (elementar)

- 1 – 3 anos: 500mg/dia
- 4 – 8 anos: 800mg/dia
- 9 – 18 anos: 1300mg/dia
- 19 – 50 anos: 1000mg/dia
- Acima de 50 anos: 1200mg/dia
- Gravidez/lactação: 1000 a 1300mg/dia



## Overview of BMD values during life, indicating the importance of peak bone mass and the subsequent rate of decline in BMD in the development of primary osteoporosis



Nature Reviews | **Rheumatology**

# PRINCIPAIS FATORES ENVOLVIDOS NO CONTROLE DO METABOLISMO DE CÁLCIO E FÓSFORO

➤ PTH

➤ 1,25-DIHIIDROXIVITAMINA D (1,25(OH)<sub>2</sub>D)

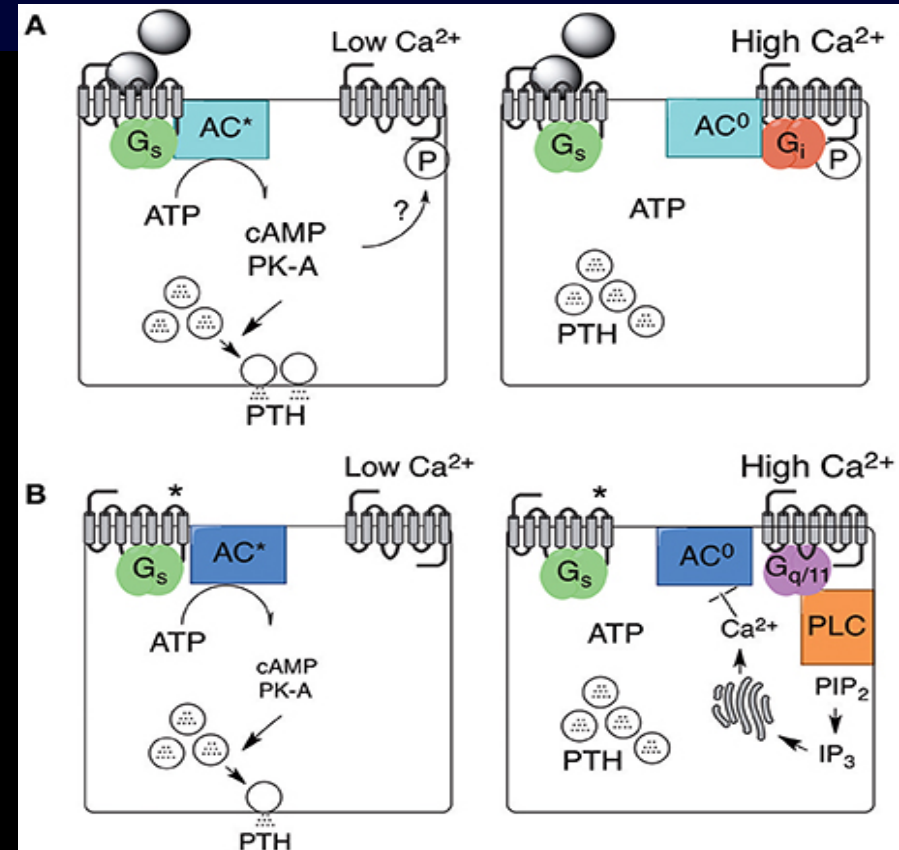
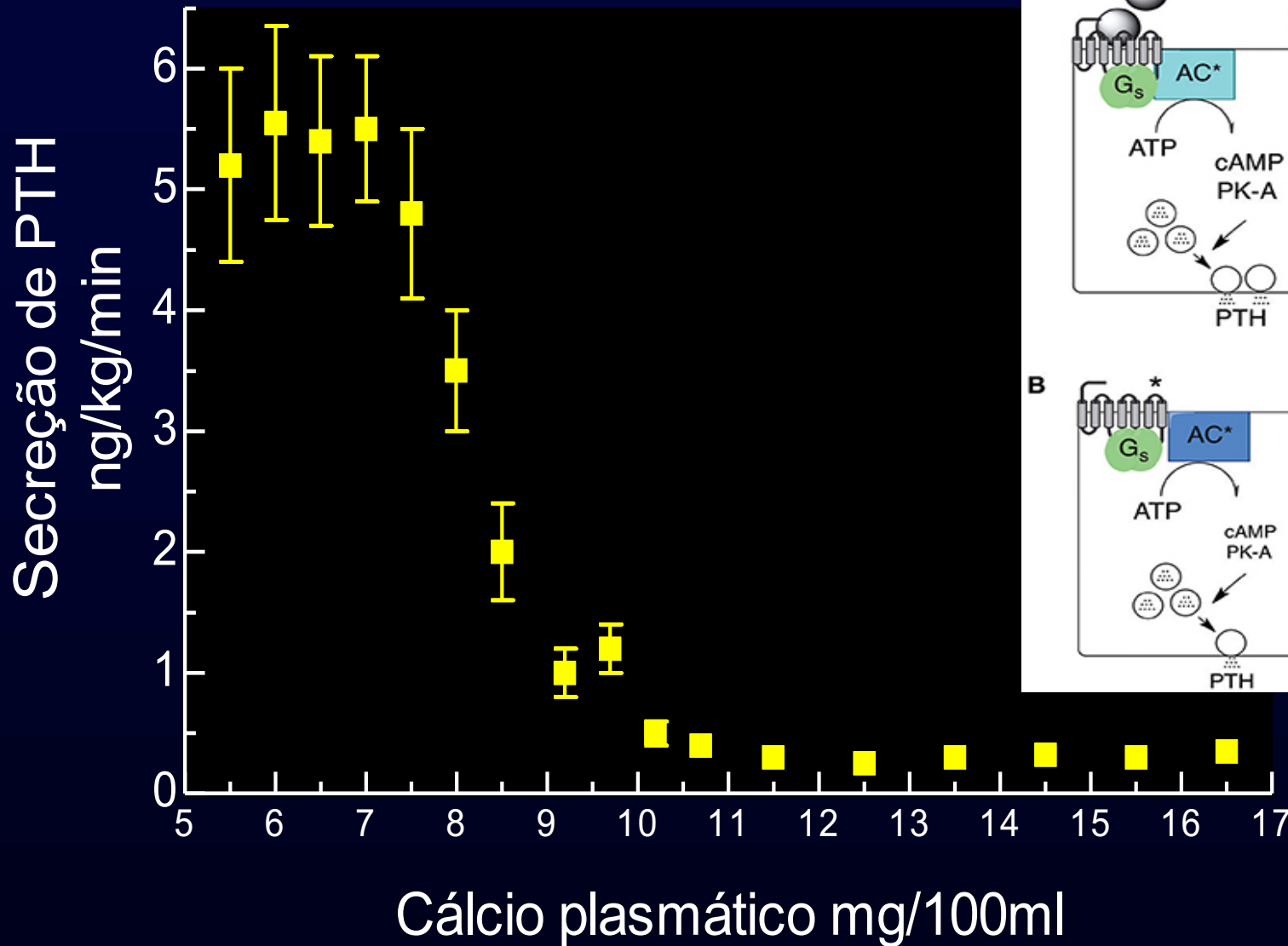
➤ FOSFATONINAS

➤ CALCITONINA

# Hormônio paratireoideiano (PTH)

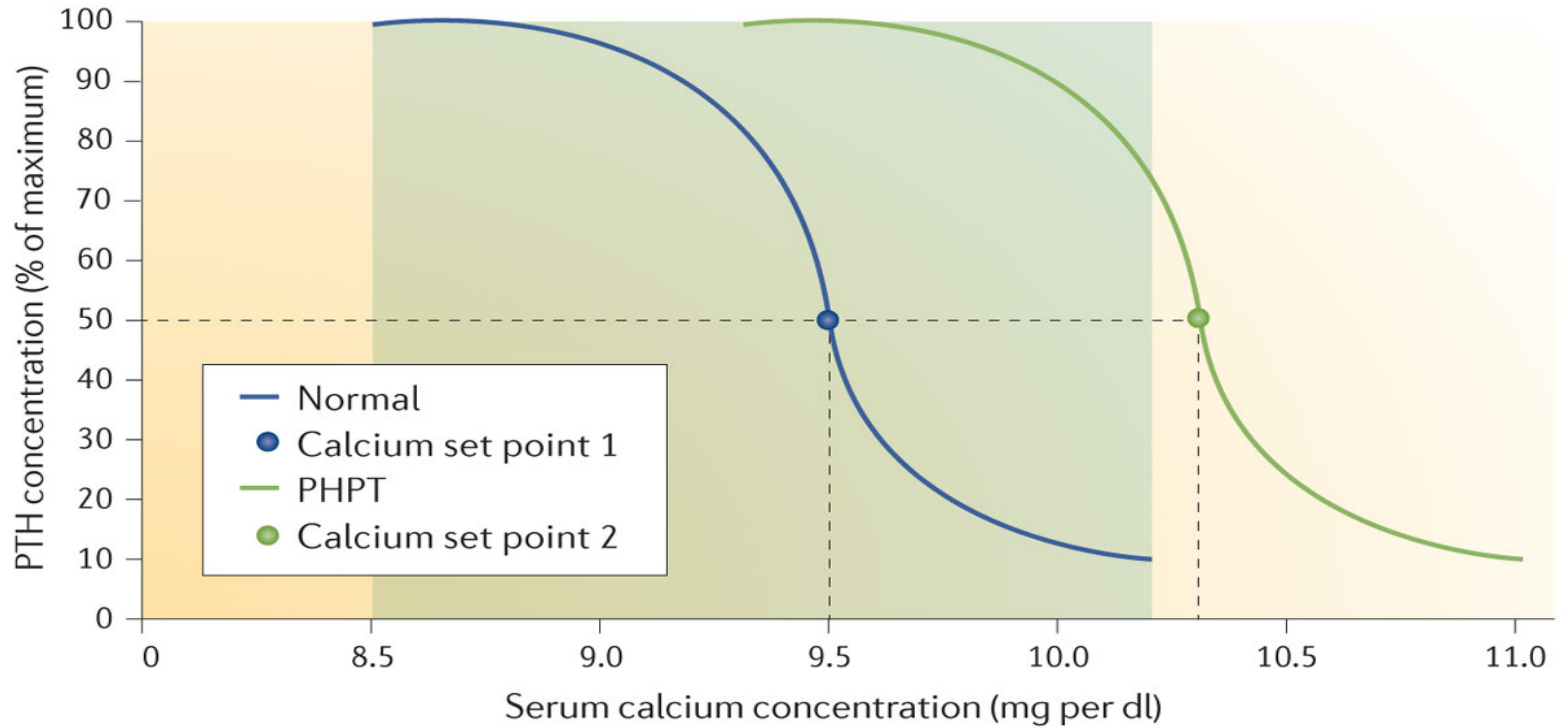
- Hormônio protéico (84aa)
- Atividade biológica: 34 aa NH<sub>2</sub>-terminal → determinação de PTH aminoterminal no diagnóstico de distúrbios da paratireoide
- Circula livre no plasma
- Concentração de aproximadamente 30 pg/ml ou  $3 \times 10^{-12}$  M
- Principal regulador da secreção de PTH: **CÁLCIO**
- Outros fatores: Mg, vitamina D, fosfato, catecolaminas

# Resposta do PTH às alterações de concentrações plasmáticas de cálcio



Conigrave, 2016

**Figure 3** Relationship between calcium and parathyroid hormone levels in normal conditions and in PHPT (primary hyperparathyroidism)



Nature Reviews | **Disease Primers**

# CONTROLE DA SECREÇÃO DE PTH

A secreção de PTH é inversamente proporcional às concentrações de cálcio extracelular

- Diminuição do  $[Ca^{+}]$  extracelular e o aumento de fosfato estimulam a secreção de PTH
- 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub> diminui a síntese de PTH

# Secreção de PTH

- Receptor de cálcio extracelular (**sensor de cálcio**) na glândula paratireóide (GPCR)
- Ligação do cálcio a esse receptor causa:
  - ativação da fosfolipase C ( $\uparrow$  DAG e IP3) e aumento de cálcio intracelular
  - Inibição da adenil ciclase ( $\downarrow$  AMPc)
  - aumenta a concentração de  $\text{Ca}^+$  intracelular que resulta em diminuição de secreção de PTH (Inibição da transcrição do gene do PTH)
  - Diminui a síntese e secreção de PTH
- **Hipercalemia hipocalciúrica familiar**: mutação inativadora do gene do sensor de cálcio (Cálcio alto com PTH inapropriadamente alto)

# AÇÕES DO PTH

Efeito global do PTH é de aumentar o  $[Ca^{+}]$  plasmático

- **OSSO**

- **RIM**

- **AUMENTA A SÍNTESE DE  $1,25 (OH)_2$  VITAMINA D** (Aumento de absorção de cálcio e fósforo no intestino)



# Osso

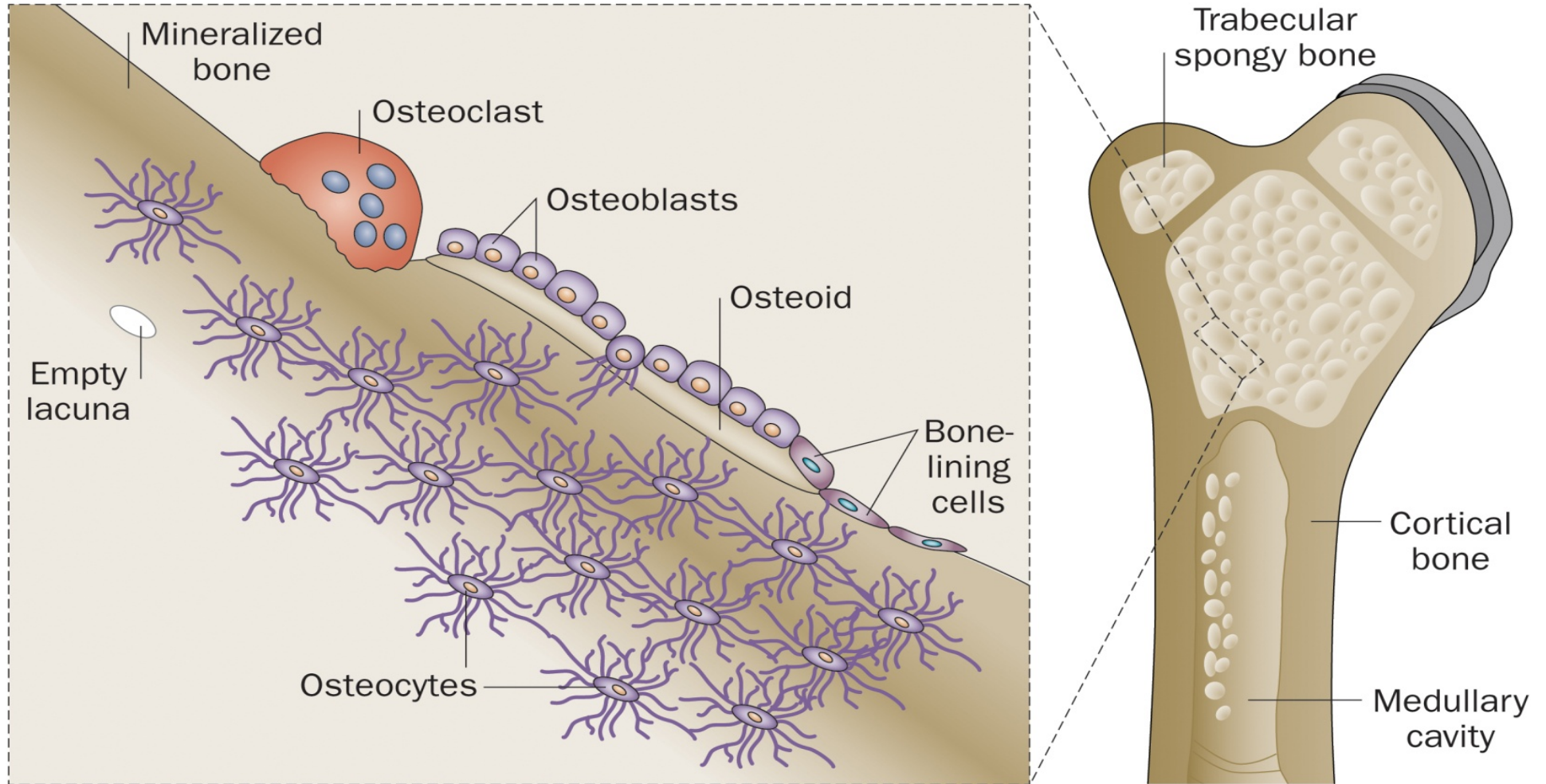
Formado por 3 tipos de célula

- **osteoblastos** formam osso – Origem: Célula tronco mesenquimal
- **osteoclastos** reabsorvem osso – Origem: Célula tronco hematopoiética
- **osteócitos**: derivado de osteoblastos maduros. Presentes na matriz óssea mineralizada. Mantêm contato entre si (processos dendríticos) e com osteoblastos e células endoteliais. Mecanossensíveis. Célula mais abundante no osso adulto (90-95%).

O processo de remodelamento ósseo ocorre na superfície do osso. Esse processo é controlado por hormônios, fatores de crescimento e citocinas.

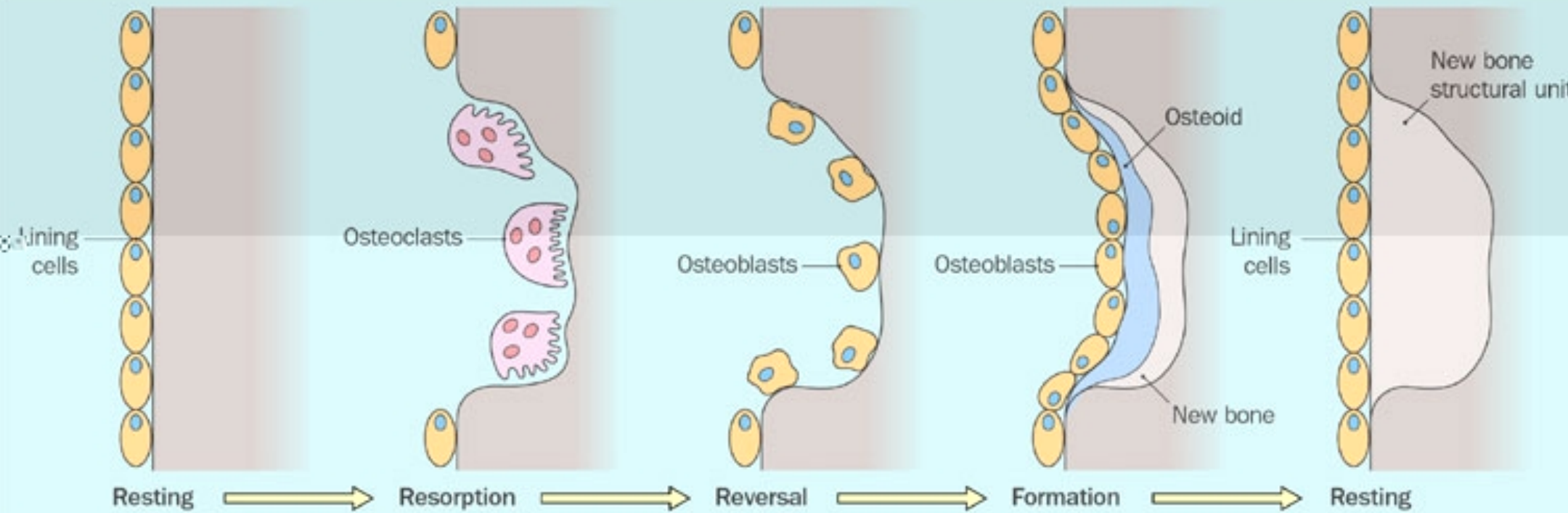
**Osteoporose:** perda de massa e densidade óssea

# Microstructure and macrostructure of mammalian bone



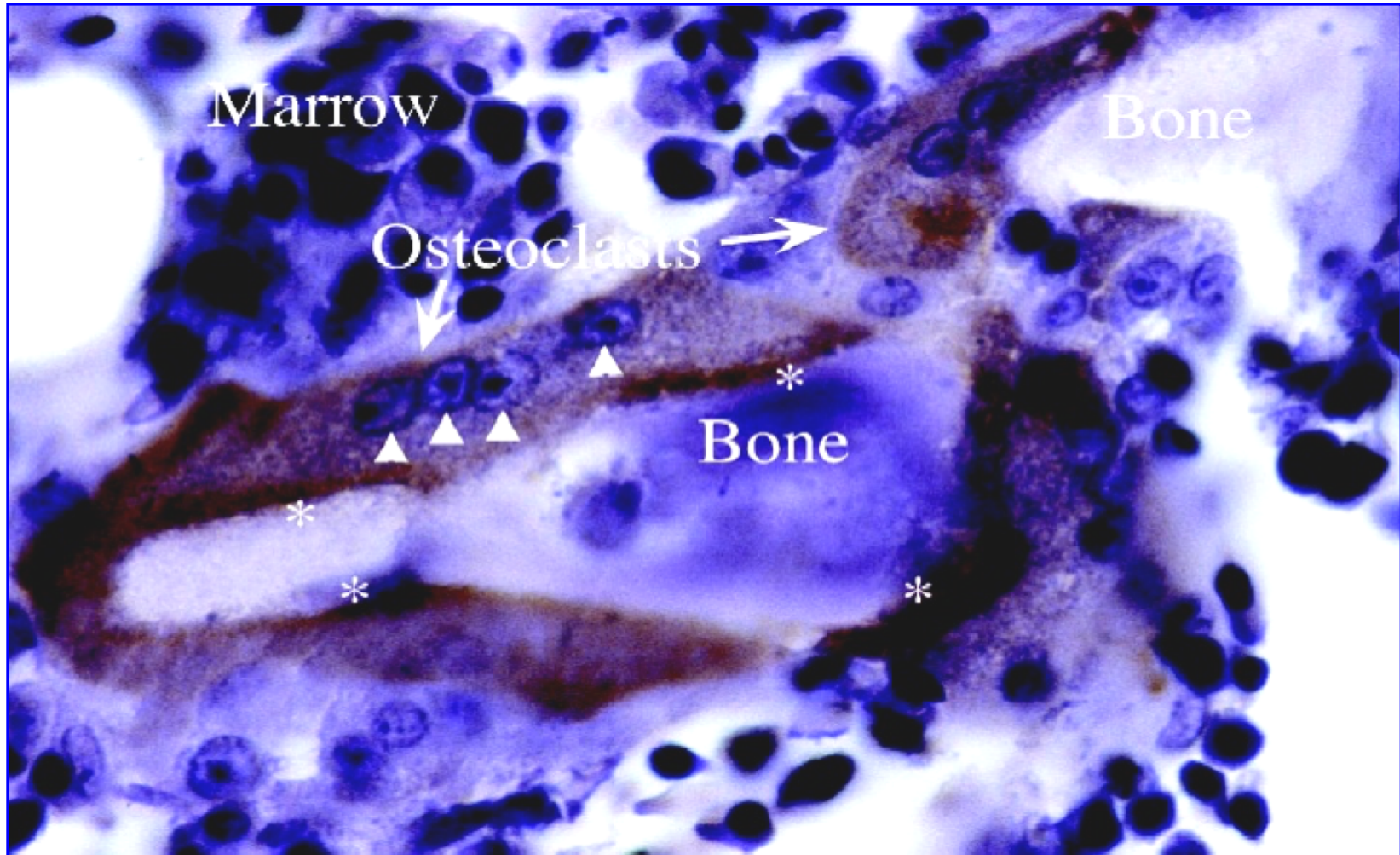
# REMODELAÇÃO ÓSSEA

Events involved in normal bone remodeling





# OSTEOCLASTOS



(coloração: hematoxilina)

*Blair and Athanasou 2004*

# **CONTROLE DO TURNOVER ÓSSEO**

## **Osteoclastos:**

- **Hormônios: PTH e 1,25 dihidroxivitamina D**
- **Fatores Locais: Citocinas (IL1, TNF, IL6)**

## **Osteoblastos:**

- **Hormônios: PTH e 1,25 dihidroxivitamina D**
- **Fatores de crescimento: TGF, IGFs**

# AÇÕES DO PTH

Efeito global do PTH é de aumentar o  $[Ca^{+}]$  plasmático

- **Aumenta  $[Ca^{+}]$  plasmático:**

- OSSO:**

- estimula a osteólise (reabsorção) pelos osteoclastos

- RIM:**

- aumenta a reabsorção de  $Ca^{+}$  no túbulo distal
  - aumenta a formação de  $1,25-(OH)_2-D_3$  que aumenta a absorção intestinal de  $Ca^{+}$  e fósforo

# AÇÕES DO PTH

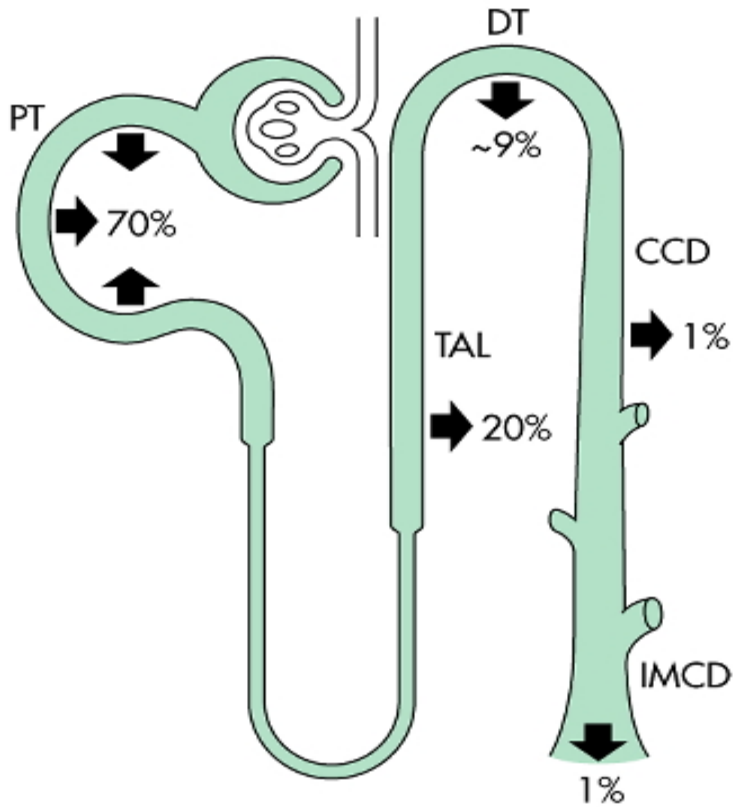
Efeito global do PTH é de aumentar o  $[Ca^{+}]$  plasmático

- **Diminui  $[PO_4^{-}]$  plasmático:**

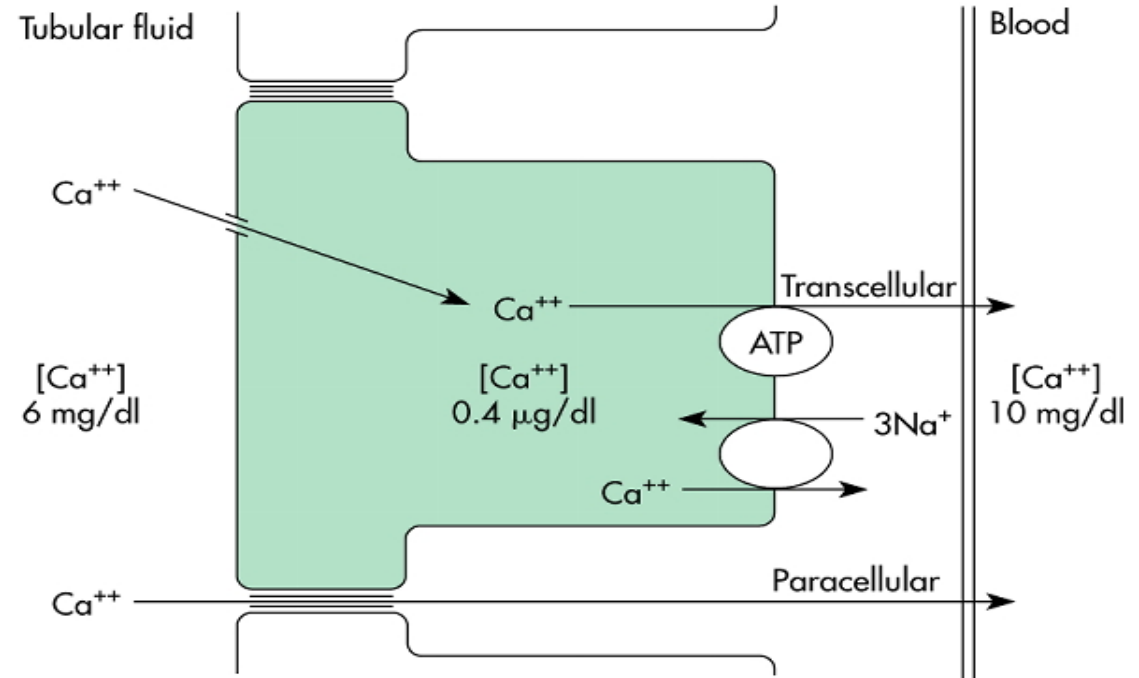
rim:

- aumenta a excreção renal de fosfato
- efeito fosfático do PTH, pois, sem a excreção de fósforo, este poderia se complexar com o cálcio no fluido extracelular.

## Transporte tubular de Cálcio



Copyright © 2004, Elsevier, Inc. All rights reserved.

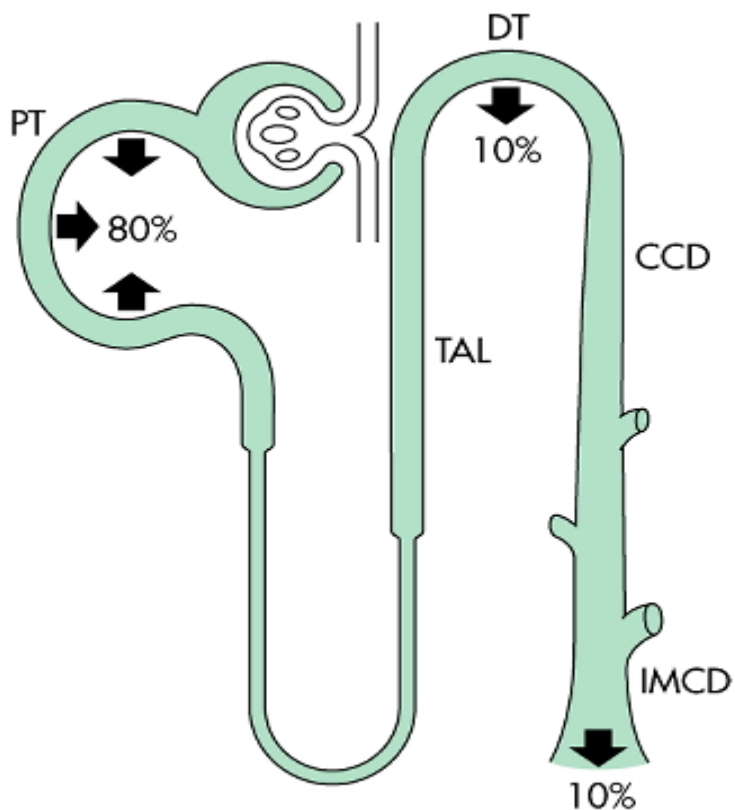


Copyright © 2004, Elsevier, Inc. All rights reserved.

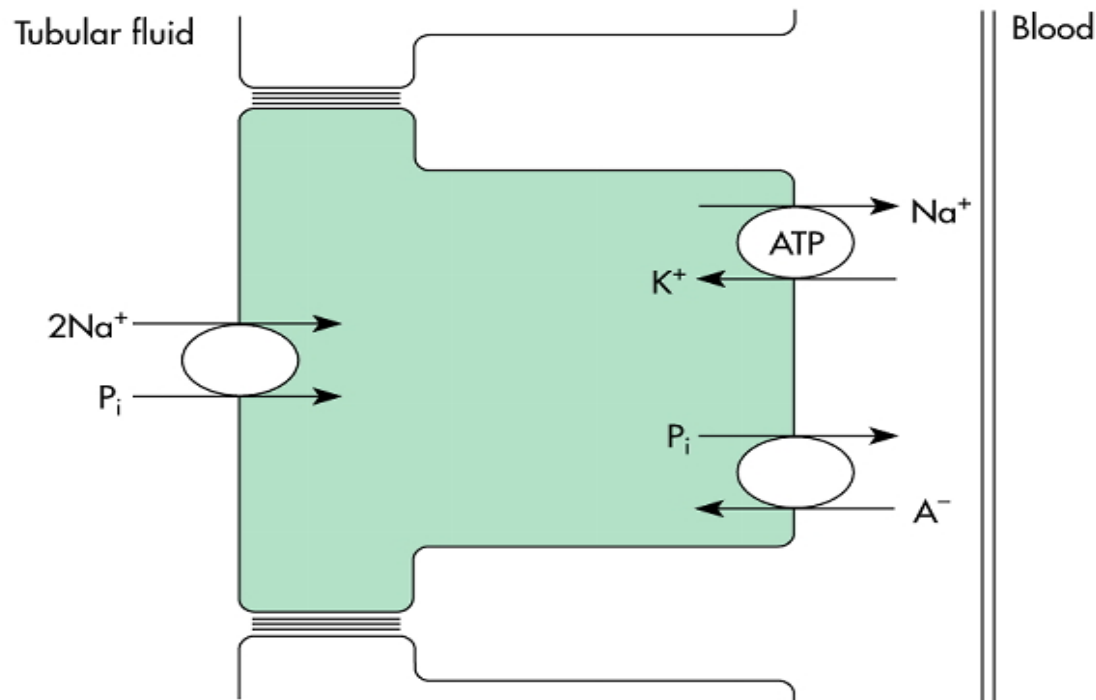
**PTH** estimula a reabsorção de cálcio no ramo ascendente grosso e principalmente no **túbulo distal**: estimula a translocação de canais de **Ca** para a membrana apical e aumenta a atividade do **trocador Na/Ca** na membrana basolateral.



## Transporte tubular de Fosfato



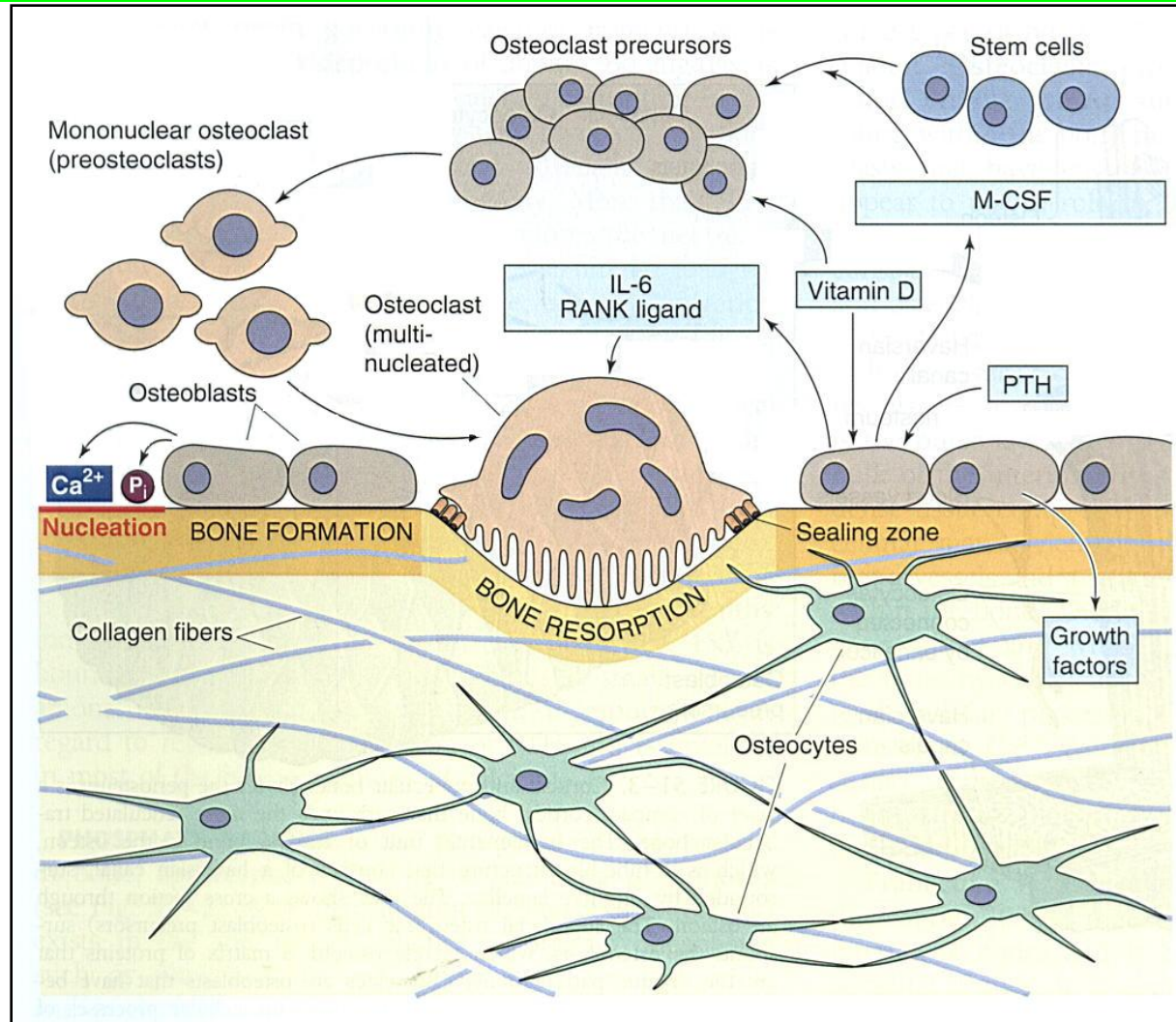
Copyright © 2004, Elsevier, Inc. All rights reserved.



Copyright © 2004, Elsevier, Inc. All rights reserved.

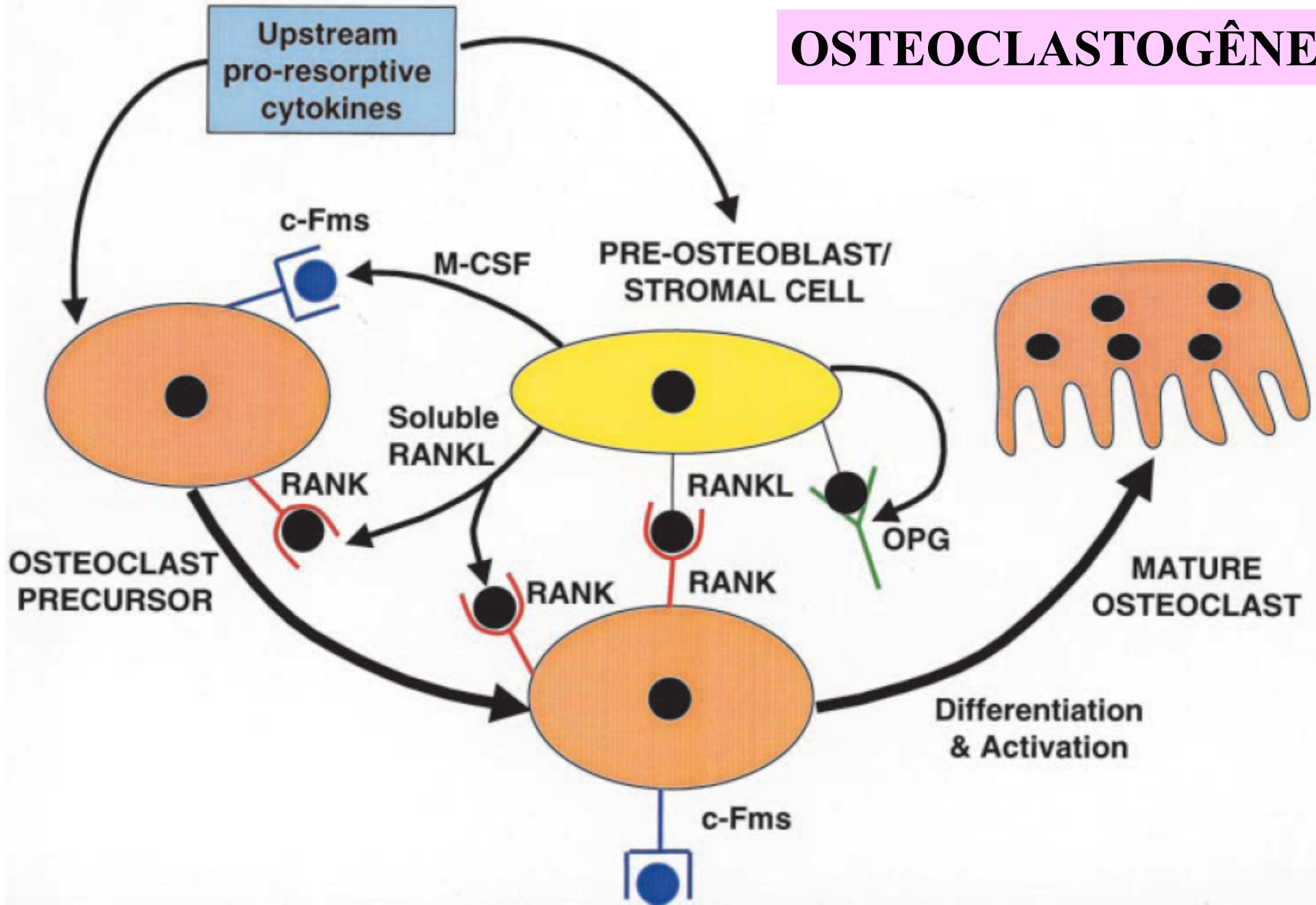
**PTH aumenta a excreção renal de fosfato no TP, induzindo a internalização e degradação lisossomal do co-transportador sódio-fosfato (NPT2).**

# Formação e Ressorção Óssea



**M-CSF:** macrophage colony stimulating factor  
**RANK :** Receptor for activation of nuclear factor-kB

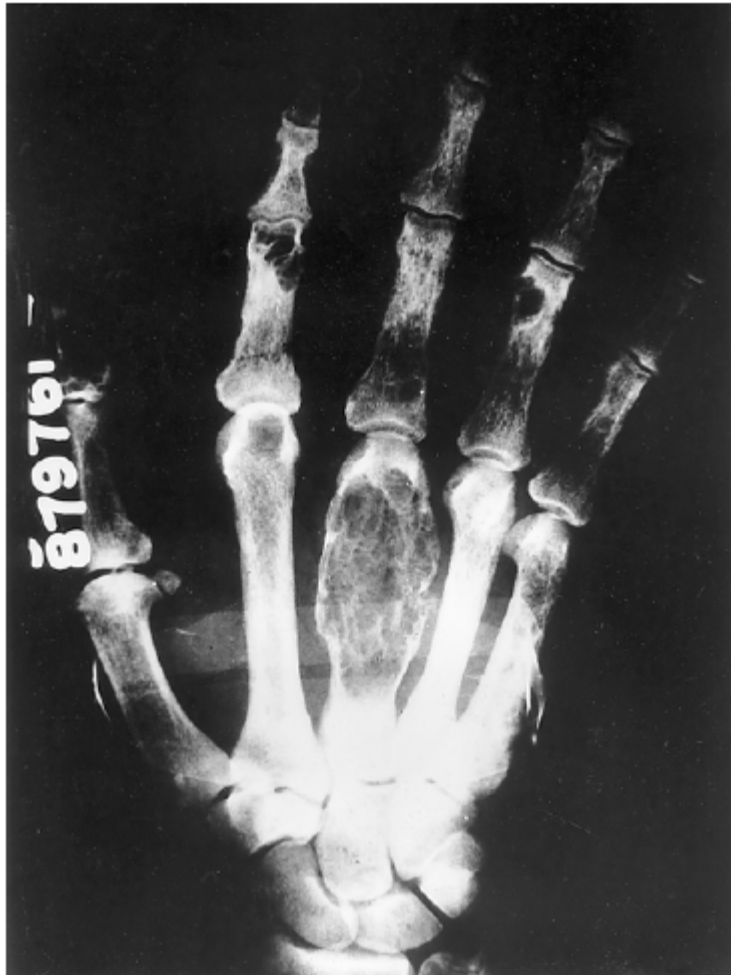
# OSTEOCLASTOGENÈSE



## OSTEOCLASTOGÊNESE

- A resorção óssea mediada pelos osteoclastos é regulada pelas ações combinadas de RANKL e OPG.
- M-CSF, também, é importante na diferenciação dos osteoclastos: aumenta a produção de RANK pelas células precursoras, inibe a apoptose dos osteoclastos precursores e maduros.

# HIPERPARATIREOIDISMO PRIMÁRIO



**[cálcio] e [fosforo] no plasma?**

*Hipercalcemia*

*Hipofosfatemia*

*Nefrolitíase/Nefrocalcinose*

*Desmineralização óssea*

*Fraturas patológicas*

Ressorção subperiosteal e endosteal



# FUNÇÕES OSTEOBLÁSTICAS REGULADAS PELO PTH

## **Proliferação**

## **Metabolismo celular**

Transporte de Gli e aa

Síntese de glicogênio, oxidação gli

Síntese de RNA, Proteína, lípides

## **Transporte de íons**

Transporte de Ca, fosfato, ions H<sup>+</sup>

NaK ATPase

## **Estrutura de Membrana e citoesqueleto**

Actina, tubulina, vimentina

## **Responsividade hormonal**

Expressão de receptor de PTH/ PTHRP

Expressão de receptor de EGF

Expressão do receptor da vitam D

## **Síntese e secreção de prot. Matrix**

Colágeno

Osteonectina

Osteopontina

## **Síntese e secreção de enzimas**

FA

Colagenase

Inibidor da metaloproteinase

## **Liberação de fatores de crescimento**

## **Parácrinos, citocinas**

IGF-I, IGF-II, IGF-BP

TGF-beta

M-CSF

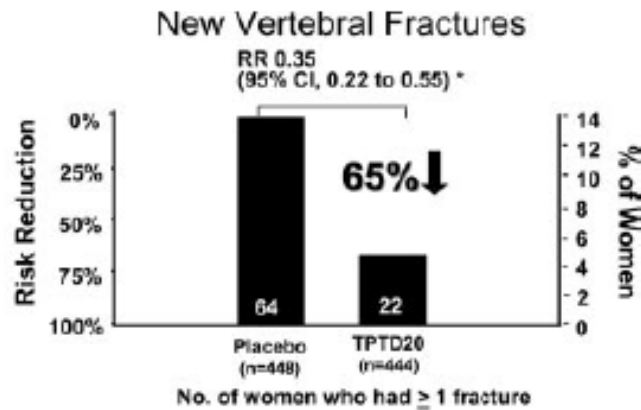
Prostaglandina E2

IL-6

RANKL, osteoprotegerina

# PTH RECOMBINANTE HUMANO NA OSTEOPOROSE

694 Endocrine Reviews, August 2005, 26(5):688–703



\*  $p < 0.001$  vs. Placebo

FIG. 2. Reduction in the risk of new morphometric vertebral fractures in postmenopausal women with severe osteoporosis after teriparatide, 20  $\mu\text{g}/\text{d}$ , over a median treatment period of 19 months, compared with placebo. [Derived from Ref. 50.]

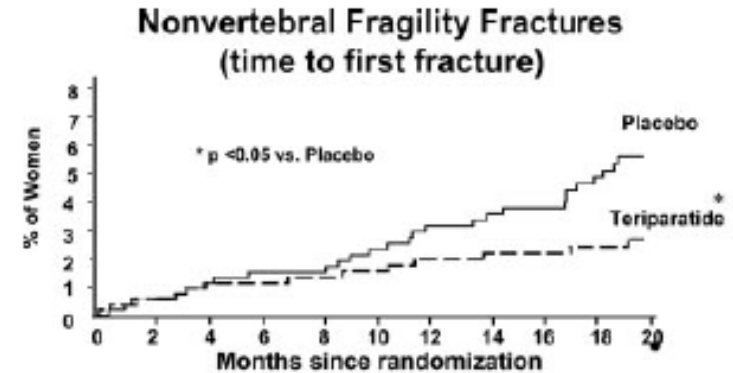
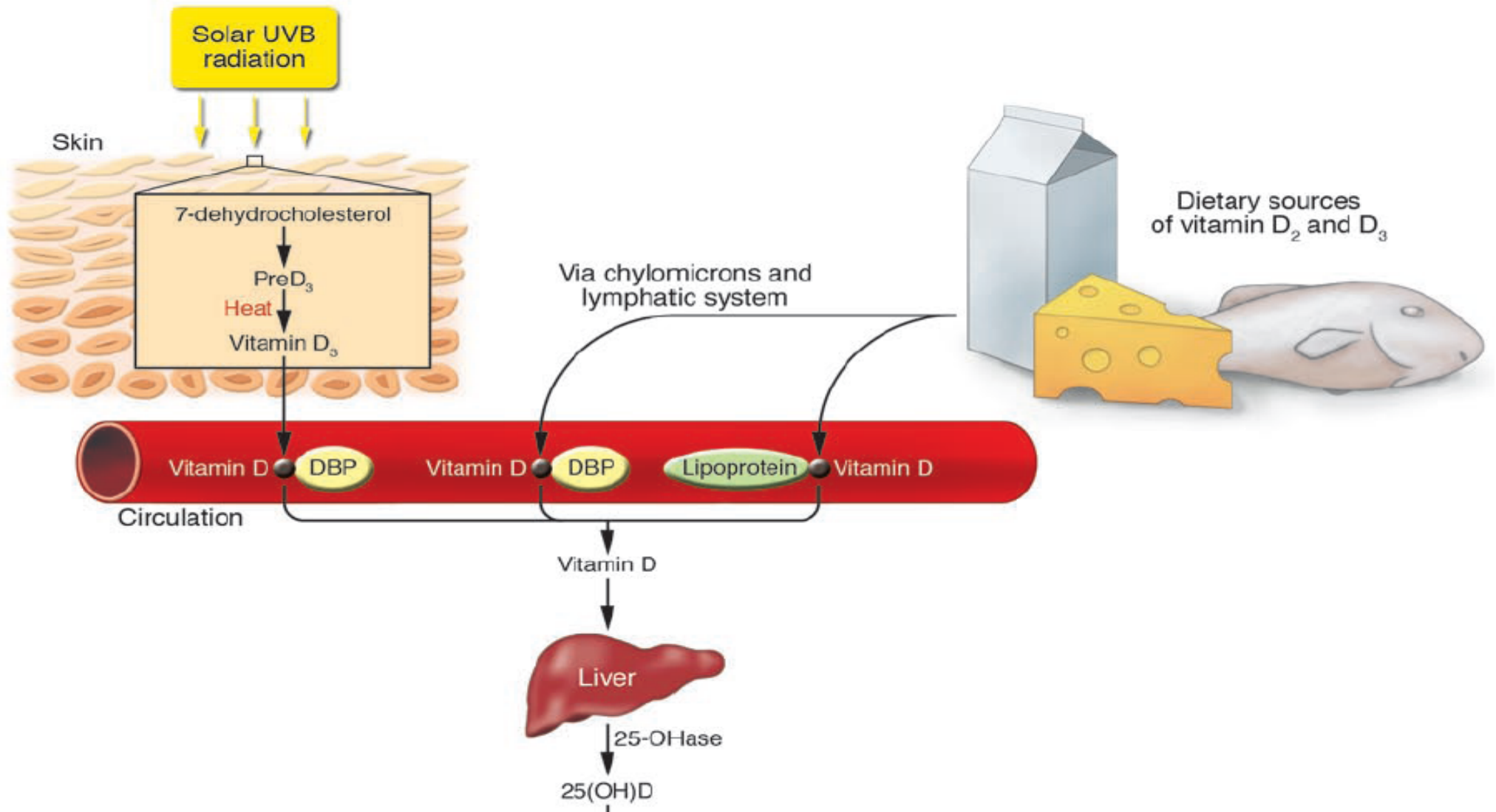


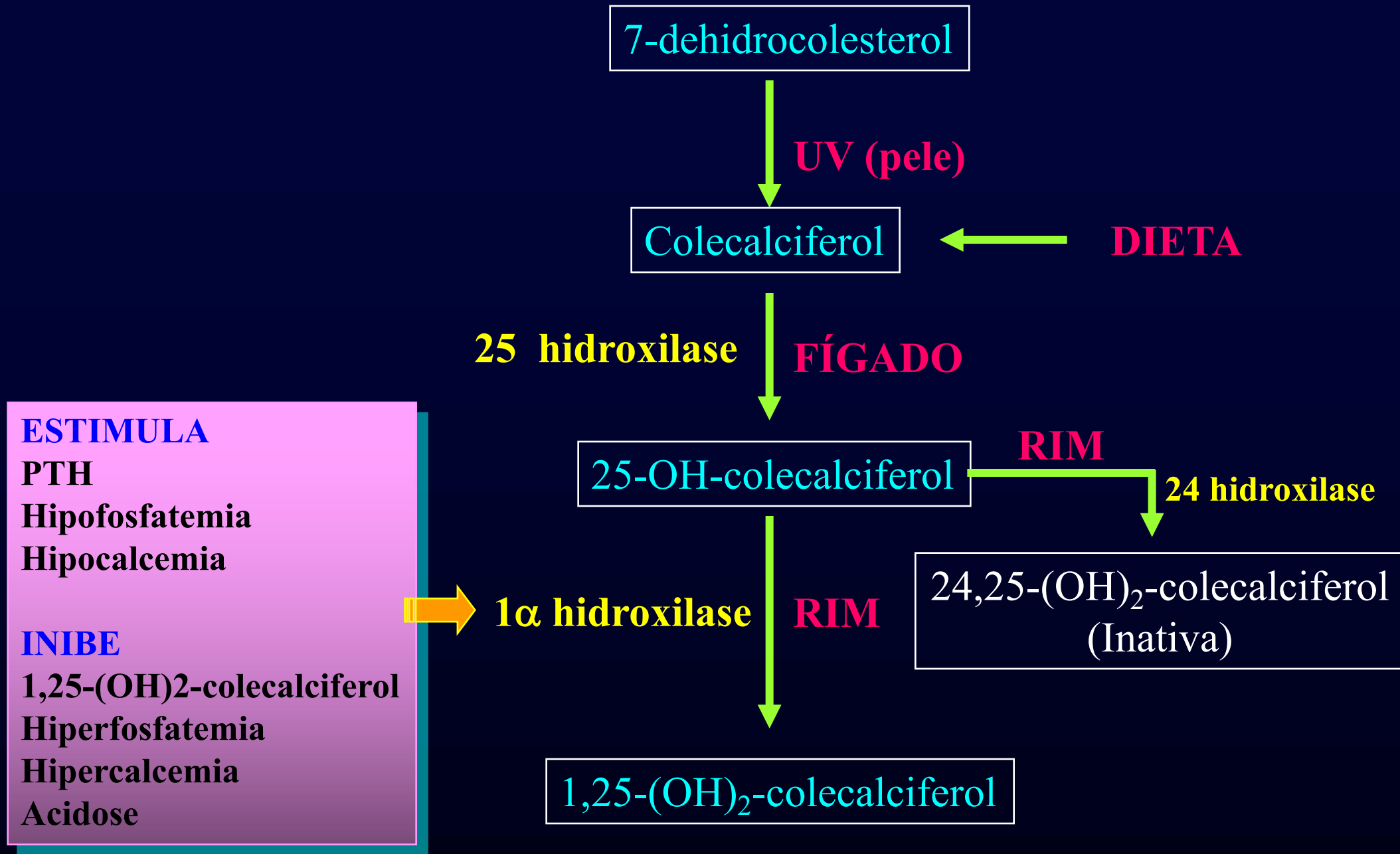
FIG. 3. Cumulative incidence of new nonvertebral fractures, occurring with minimal trauma, in postmenopausal women after teriparatide therapy, 20  $\mu\text{g}/\text{d}$ , over a median treatment period of 19 months: relative risk, 0.47 (confidence interval, 0.22–0.88) compared with placebo (Eli Lilly, Canada, Forteo Product Monograph). [Derived from Ref. 50.]

# **Vitamina D**



# Biossíntese da forma ativa da Vitamina D.

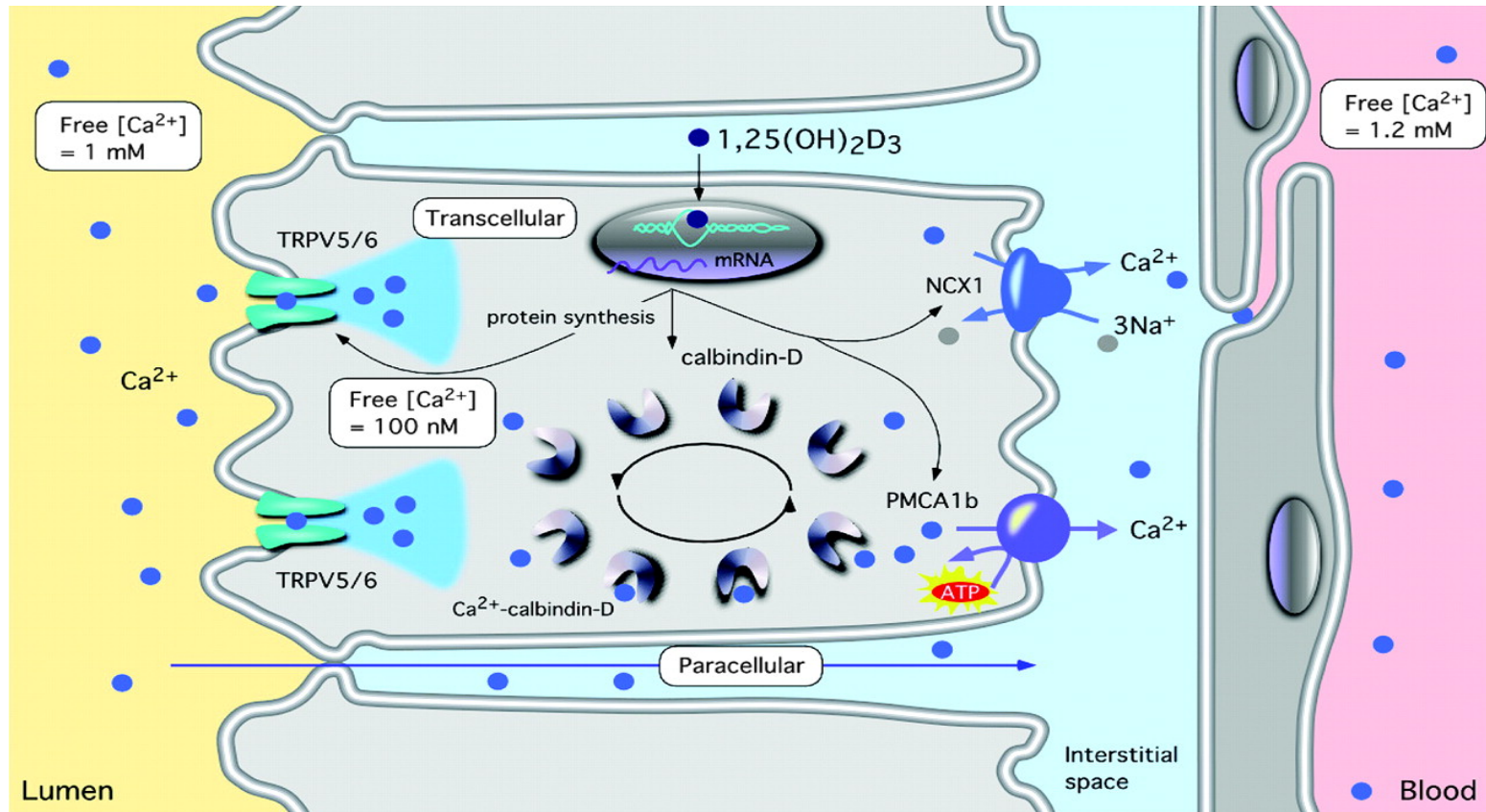




# REGULAÇÃO DA PRODUÇÃO DE VITAMINA D

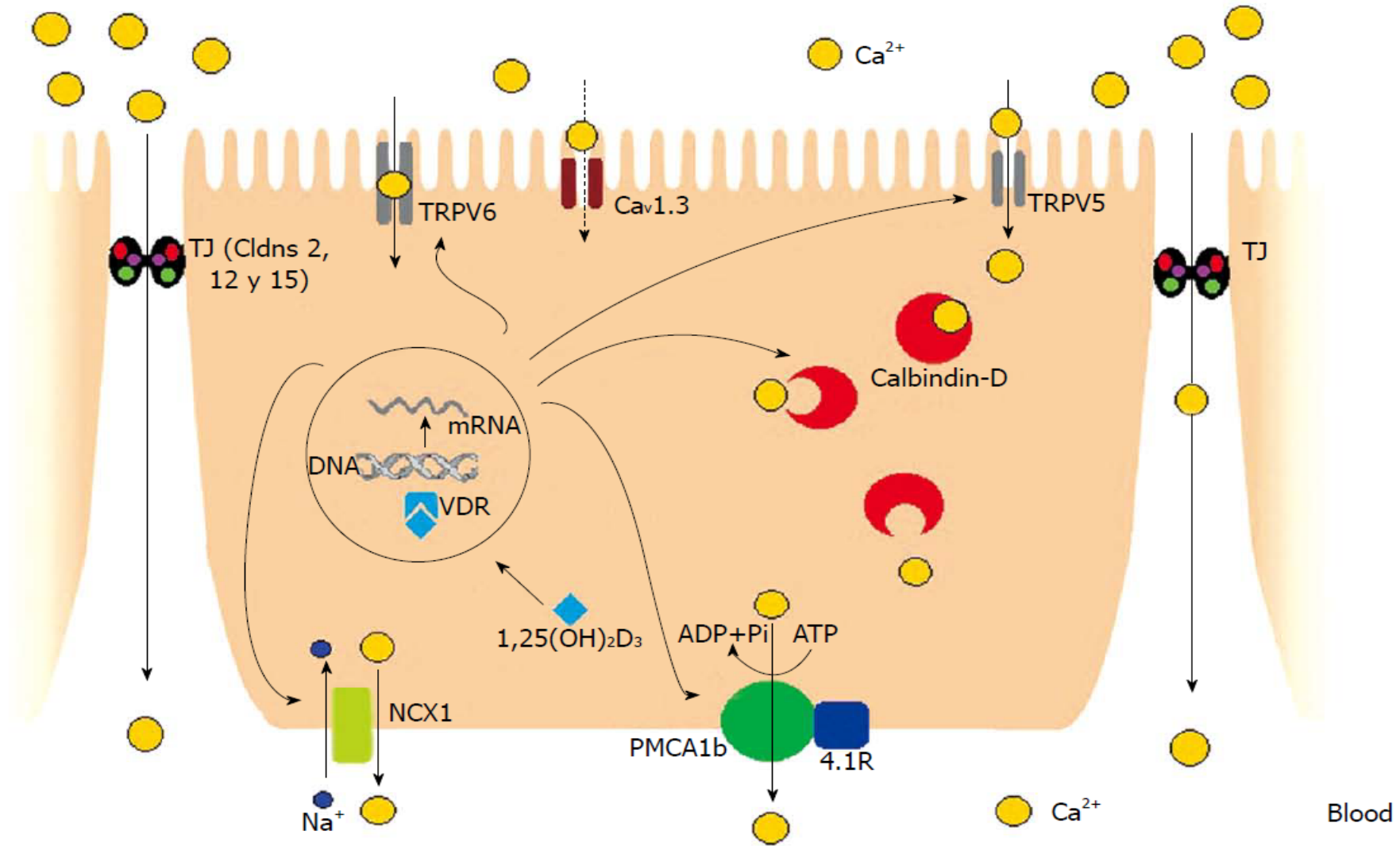
- Etapa mais importante: **1  $\alpha$  hidroxilase** (hidroxilação do carbono 1 no rim). Regulação pelo PTH.
- Contra-regulação exercida pela própria 1,25(OH)D que inibe a hidroxilação no carbono 1 no rim e o 25 no fígado.
- Hipofosfatemia aumenta a atividade da 1  $\alpha$  hidroxilase e reduz atividade da 24-hidroxilase.

**FIG. 1. Mechanism of epithelial Ca<sup>2+</sup> transport**



Hoenderop, J. G. J. et al. *Physiol. Rev.* 85: 373-422 2005;  
doi:10.1152/physrev.00003.2004

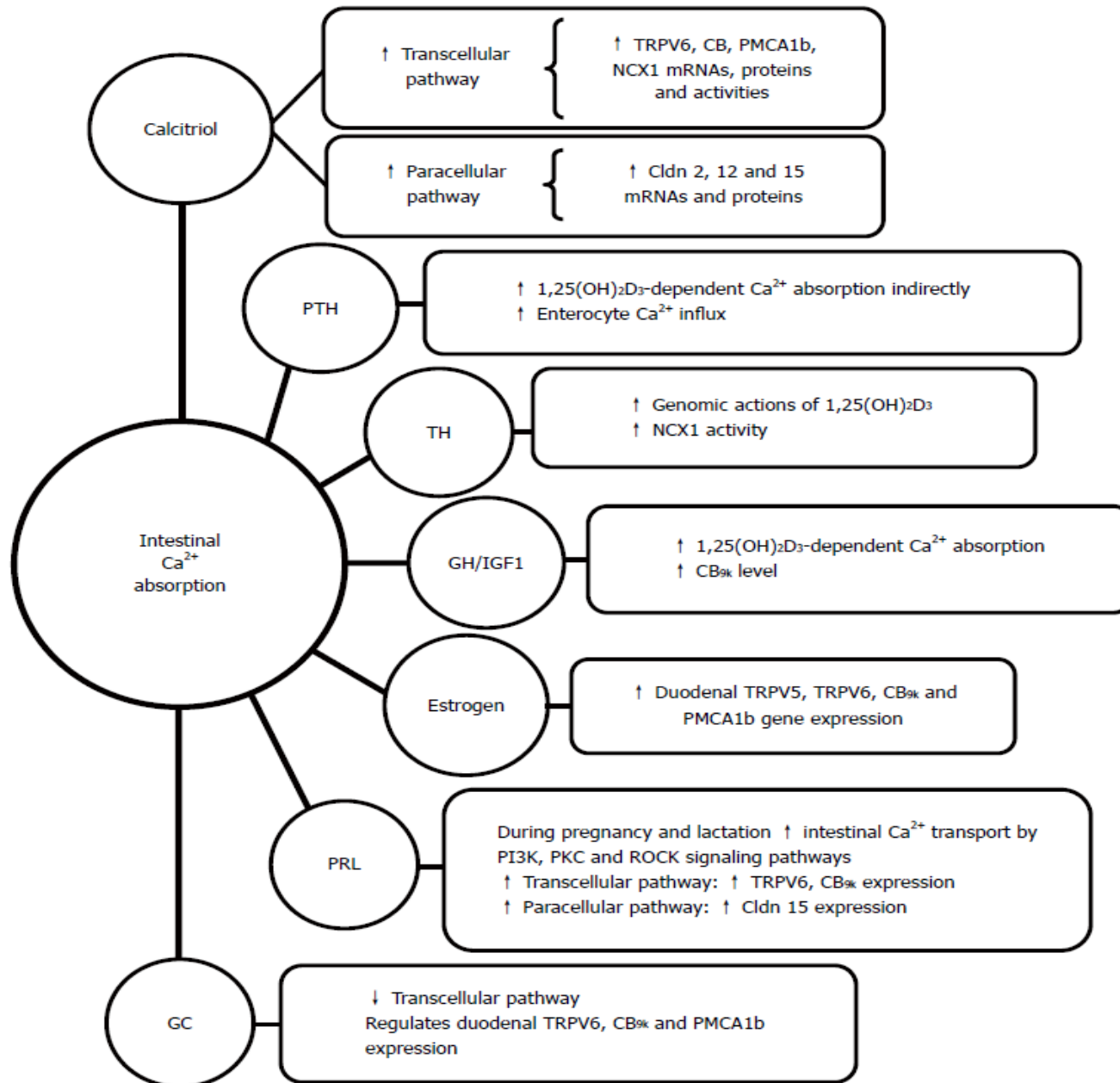
Diaz de Barboza G *et al.* Intestinal  $\text{Ca}^{2+}$  absorption



**ADP:** Adenosine monophosphate; **ATP:** Adenosine triphosphate; **Cldns:** Claudins; **NCX1:** Intestinal  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  exchanger; **PMCA1b:** Plasma membrane  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase 1b; **TJ:** Tight junctions; **TrpV6:** Transient receptor potential vanilloid 6; **TRPV5:** Transient receptor potential vanilloid 5; **VDR:** Vitamin D receptor; **1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>:** Calcitriol.

# Hormonal regulation of intestinal calcium absorption.

Diaz de Barboza G *et al.* Intestinal Ca<sup>2+</sup> absorption



CB: Calbindin;

Cldn: Claudin;

GC: Glucocorticoids;

GH: Growth hormone;

IGF1: Insulin-like

growth factor 1;

NCX1: Intestinal Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> exchanger;

PI3K: Phosphoinositide 3-kinase C;

PKC: Protein kinase C; PMCA1b:

Plasma membrane Ca<sup>2+</sup>-ATPase 1b;

PRL: Prolactin;

PTH: Parathyroid hormone;

ROCK: RhoA-associated coiled-coil-forming kinase;

TH: Thyroid hormones;

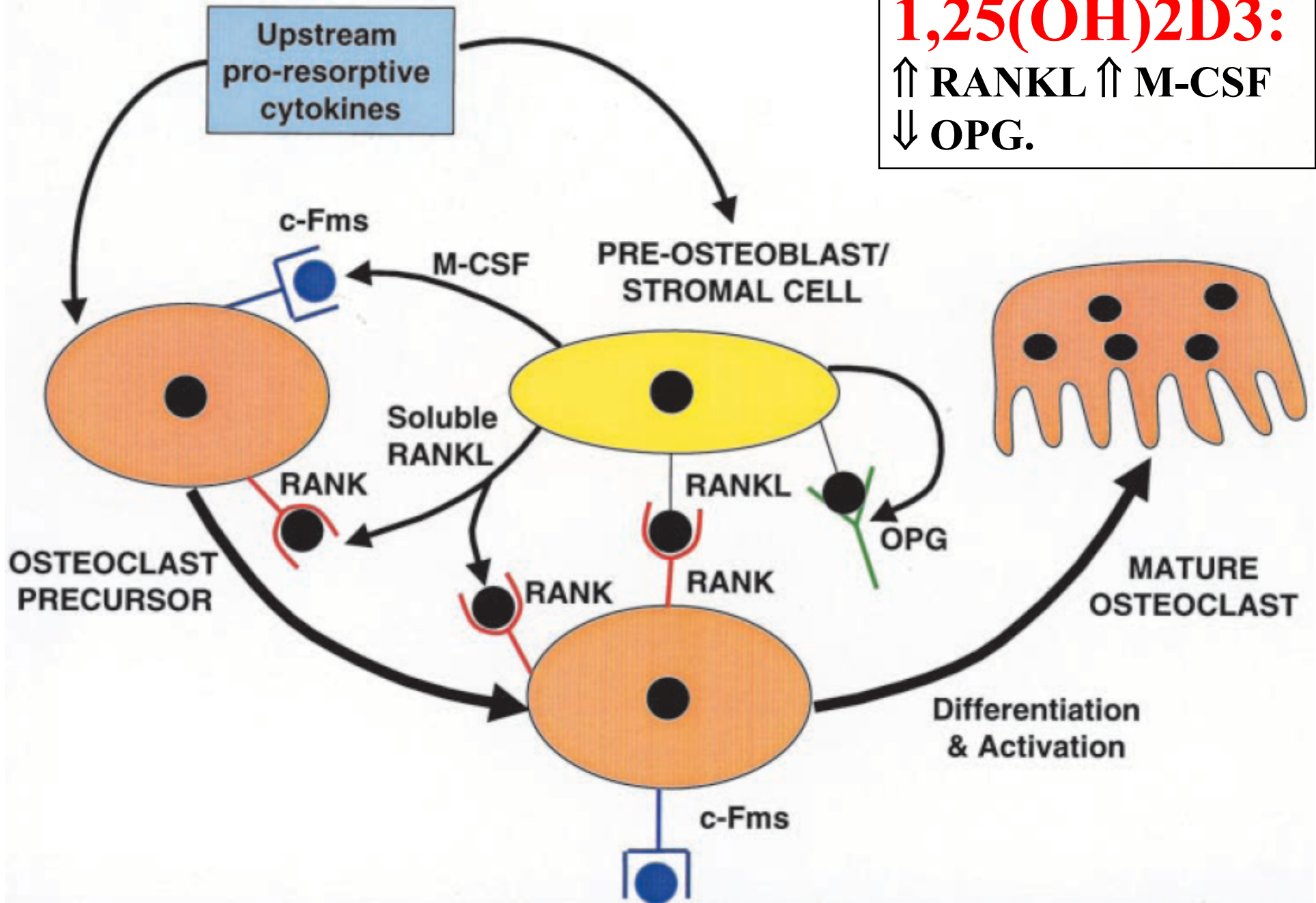
TrpV6: Transient receptor potential vanilloid 6.



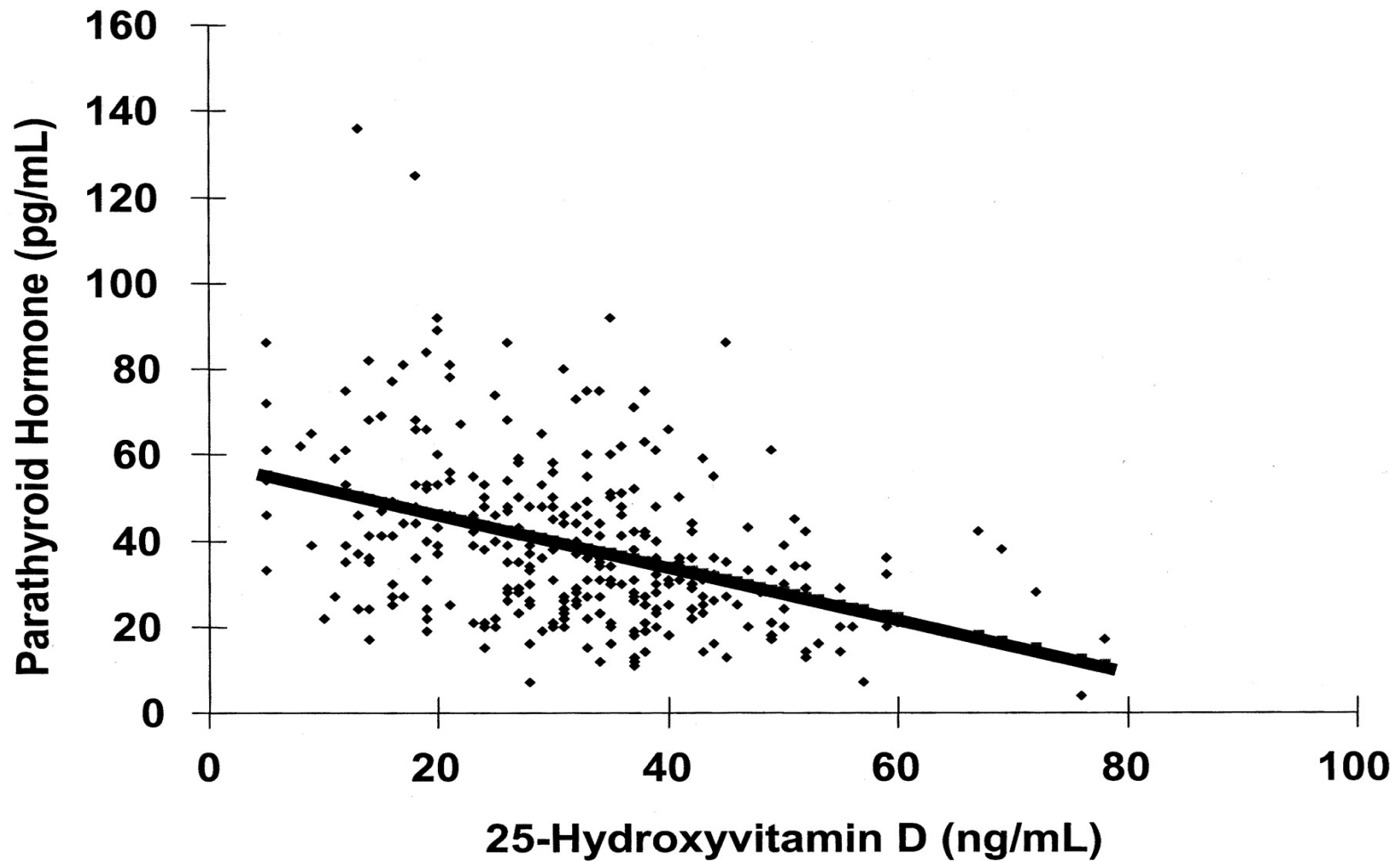
**1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>:**

↑ RANKL ↑ M-CSF

↓ OPG.



## Relationship between 25(OH)D and PTH concentrations



Holick, M. F Am J Clin Nutr 2004;80:1678S-1688S



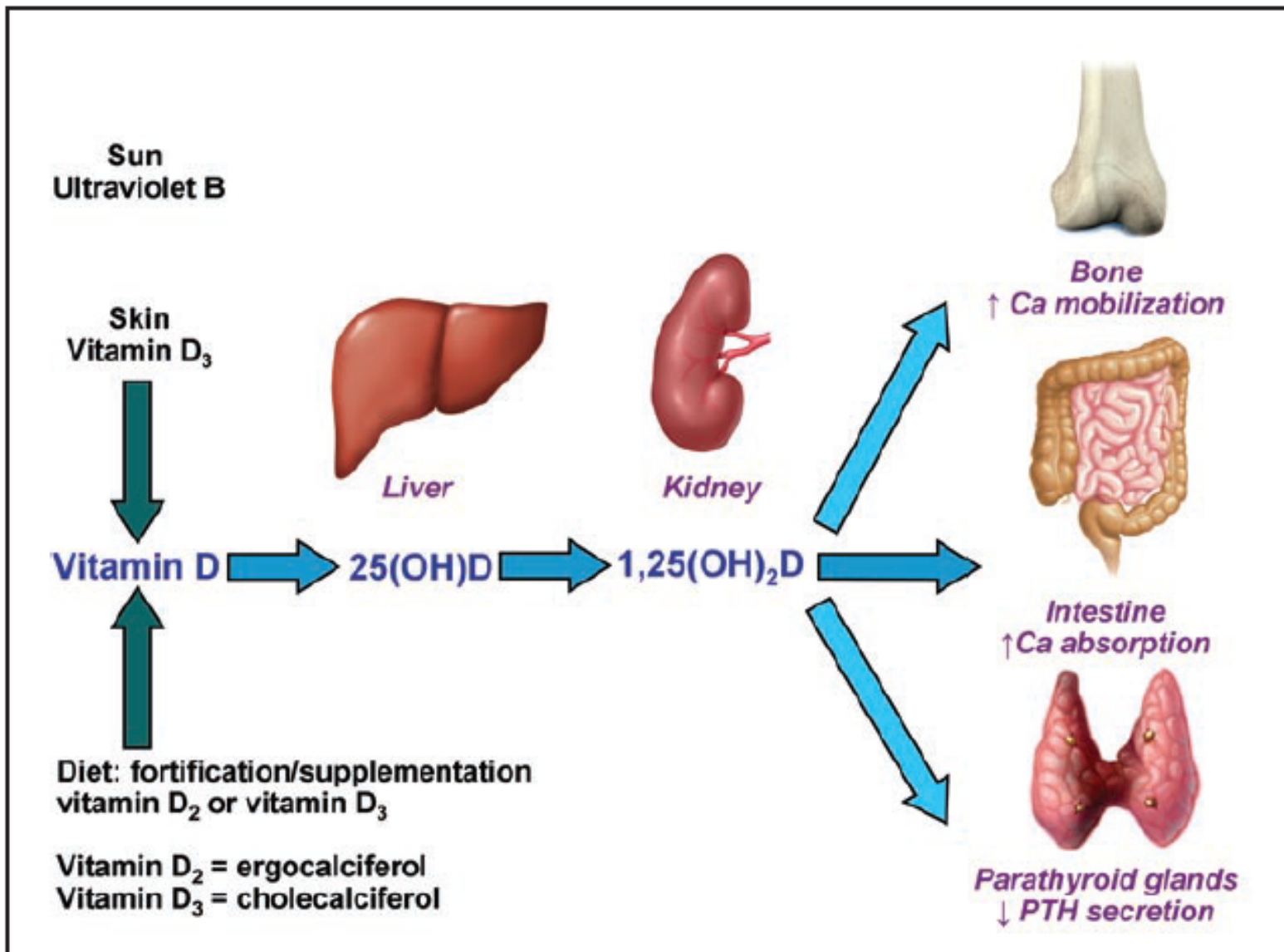
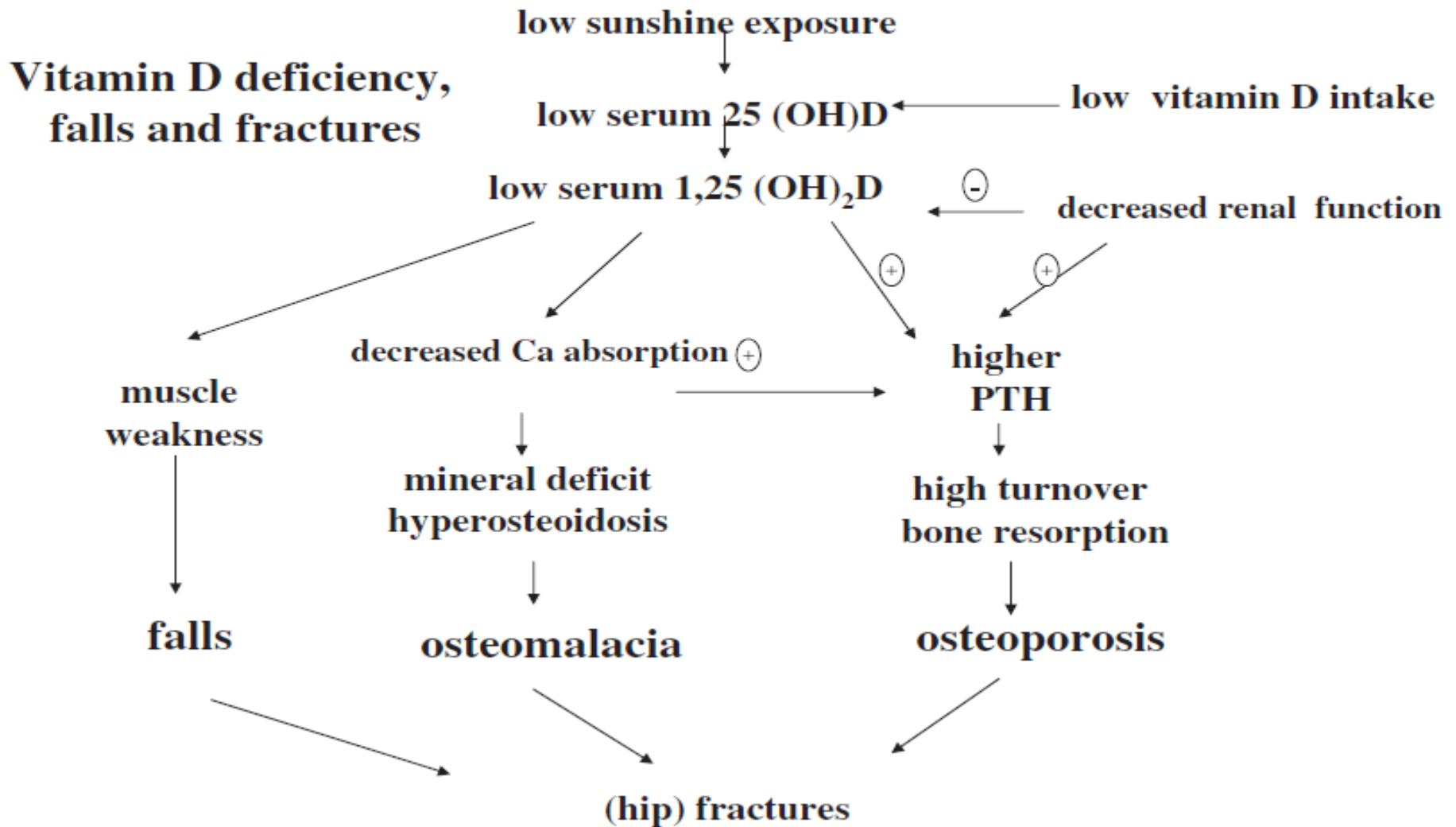


FIGURE. Vitamin D metabolism. Ca = calcium; 1,25(OH)<sub>2</sub>D = 1,25-dihydroxyvitamin D; 25(OH)D = 25-hydroxyvitamin D; PTH = parathyroid hormone.

*Vitamin D  
Insufficiency  
Thacher and  
Clarke  
2007*



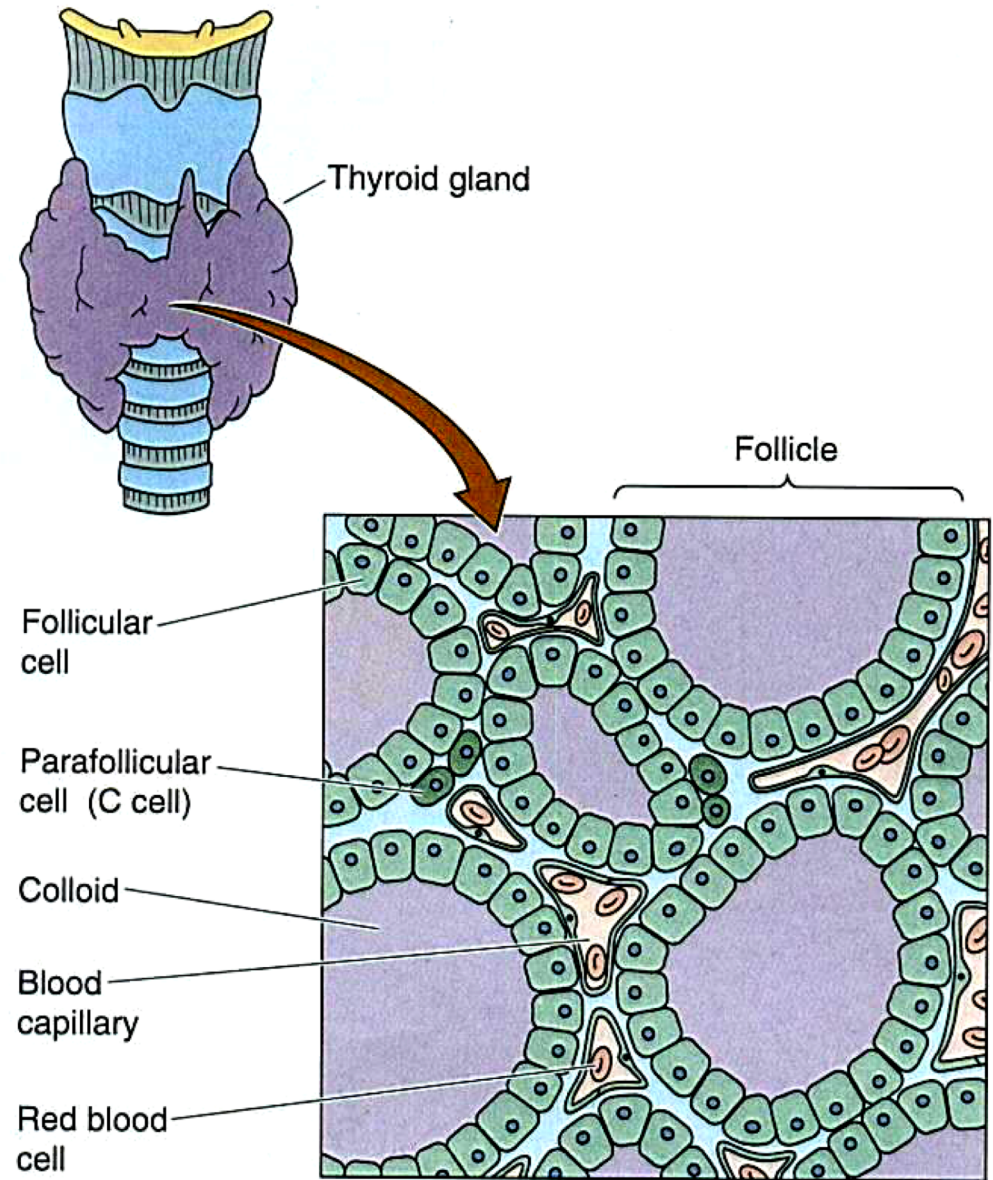
# Calcitonina

# Calcitonina

Hormônio protéico (32aa)

- Produzido nas células parafoliculares (C) tireóide
- Circula livre
- Concentração plasmática de 20 pg/ml ou  
 $5 \times 10^{-12}$  M

Células parafoliculares ou células C secretam **calcitonina**



# Controle da Secreção de Calcitonina

- Aumento do  $[Ca^{+}]$  extracelular estimula a secreção de calcitonina (**receptor sensível ao cálcio**)
- Pode ser facilitada pela ação de hormônios gastrointestinais
  - Gastrina**

# Ações da Calcitonina

Diminui  $[Ca^{+}]$  plasmático:

- Diminui a ressorção óssea, inibindo a atividade de **osteoclastos**

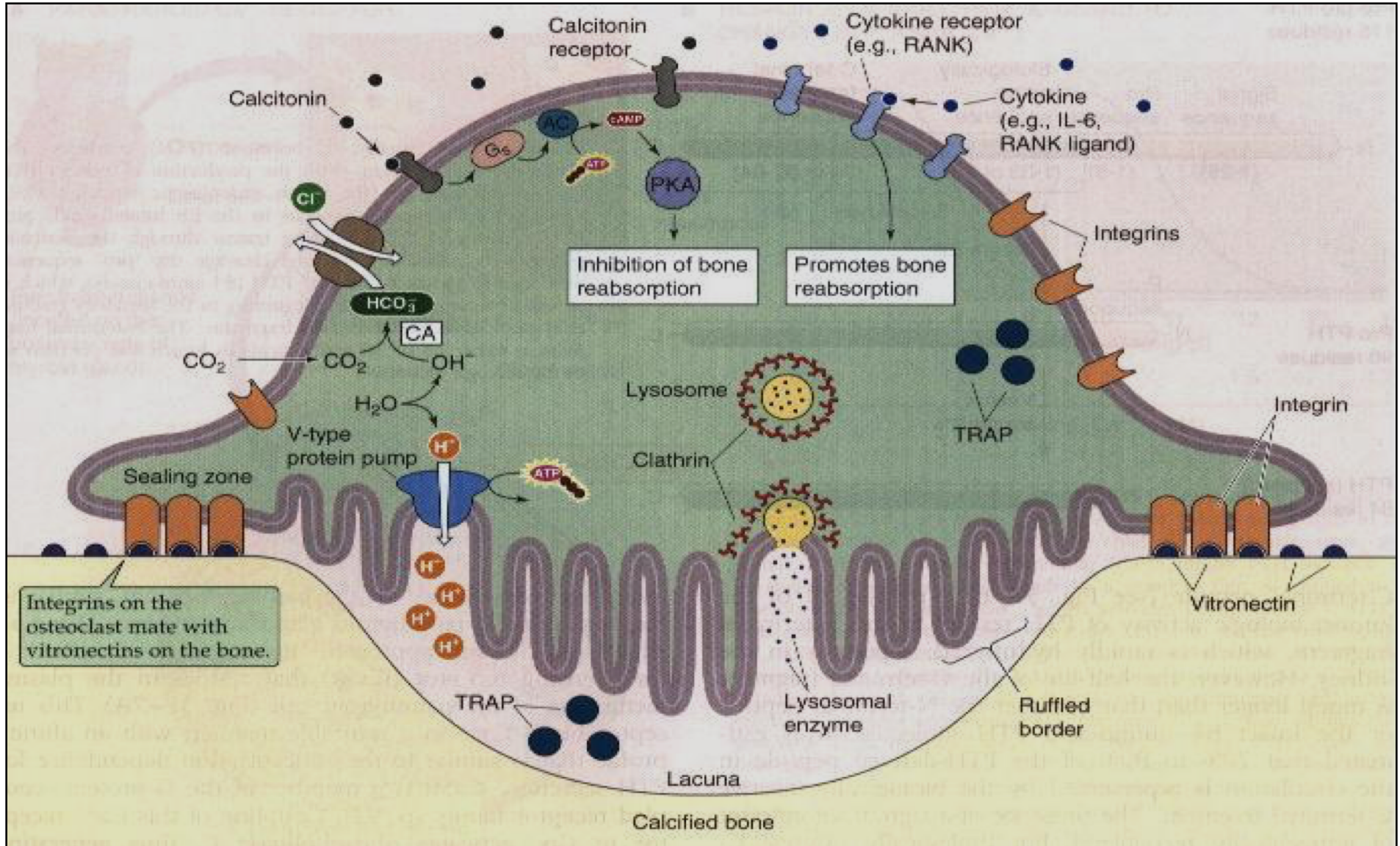
Aumenta a excreção de cálcio e fosfato pelo rim  
(efeitos discretos e transitórios no homem)



# CALCITONINA

## INIBIÇÃO DA RESSORÇÃO ÓSSEA PELO OSTEOCLASTO

(Ação mediada por receptor ligado à proteína G)



# Efeitos dos hormônios que regulam a homeostase do $[Ca^{2+}]$ e fosfato

Hormônio	Estímulo para secreção	Ações no osso	Ações no rim	Ações no intestino	Efeitos no $[Ca]$ sérico	Efeitos no $[P]$ sérico
<b>PTH</b>	↓ $[Ca^{2+}]$	↑ Aumenta a reabsorção óssea	↓ Reabsorção de $[P]$ no TP (Ef. Fosfatúrico) ↑ AMPc urinário ↑ Reabsorção de $[Ca^{2+}]$ no TD (Ef. Hipocalciúrico)	↑ Absorção de $[Ca^{2+}]$ (Ativação da $1\alpha$ -hidroxilase vit D)	↑	↓
<b>Vitamina D</b>	↓ $[Ca^{2+}]$ ↑ PTH ↓ $[P]$	↑ Ressorção (sinergismo com PTH)	↑ Reabsorção de $[P]$ ↑ Reabsorção de $[Ca^{2+}]$	↑ Absorção de $[Ca^{2+}]$ (calbindina D-28K)  ↑ Absorção de $[P]$	↑	↑
<b>Calcitonina</b>	↑ $[Ca^{2+}]$	↓ Ressorção	↓ Reabsorção de $P$ no TP		↓	↓

# PRINCIPAIS FATORES ENVOLVIDOS NA REMODELAÇÃO ÓSSEA

## FORMAÇÃO ÓSSEA

### Estímulo

**GH**

**IGF**

**Insulina**

**Estrógeno**

**Andrógeno**

**Vitamina D**

**TGF beta**

**Fator de crescimento**

**derivado do osso**

**PTH**

### Inibição

**Glicocorticóides**

## REABSORÇÃO ÓSSEA

### Estímulo

**PTH**

**Vitamina D**

**Glicocorticóide**

**Prostaglandinas**

**IL-1**

**IL-6**

**TNF**

### Inibição

**Estrógeno**

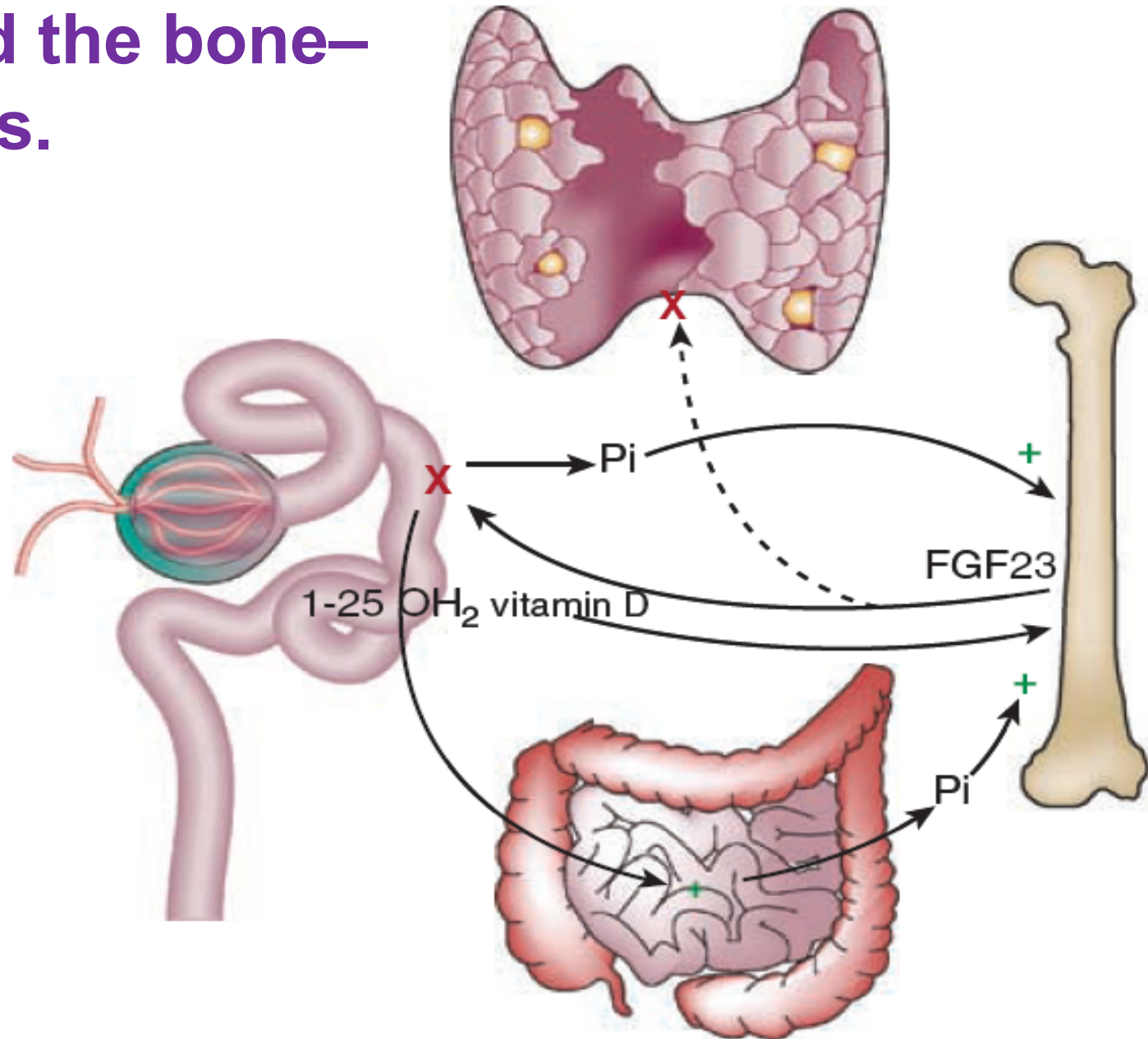
**Andrógeno**

**Calcitonina**

**TGF beta**

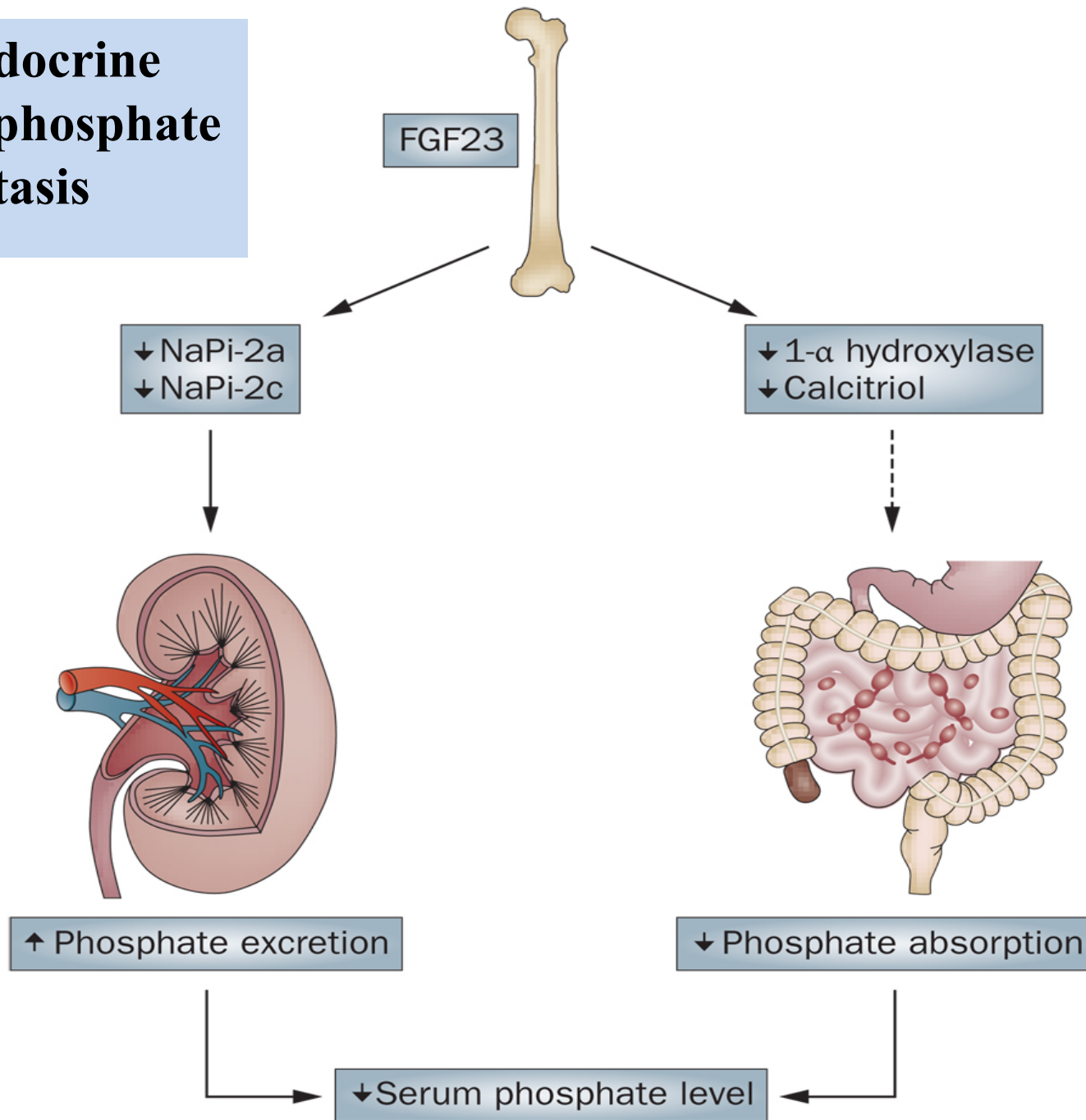
**Gama interfon**

# FGF23 and the bone–kidney axis.





# FGF23: endocrine regulation of phosphate homeostasis



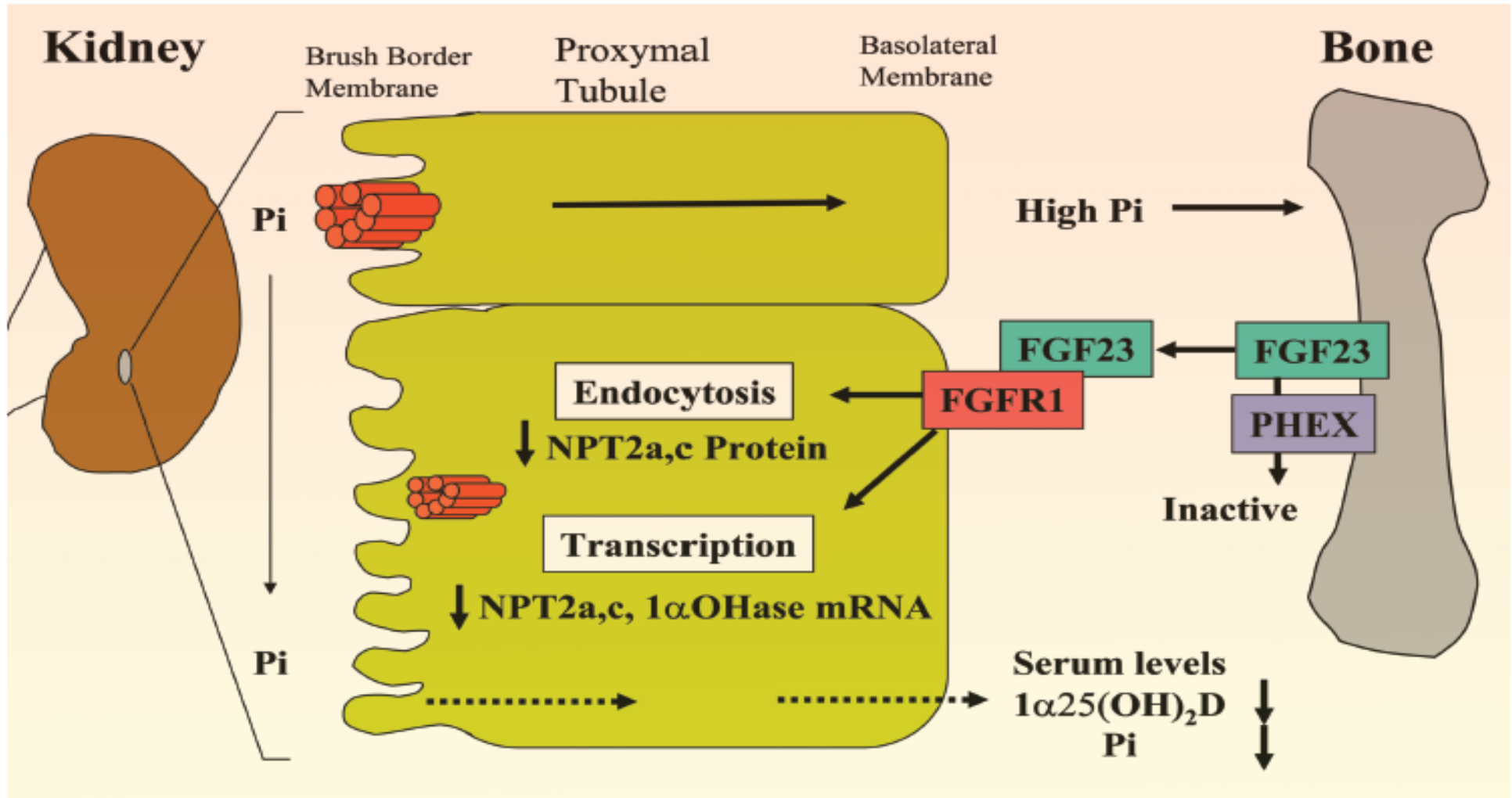
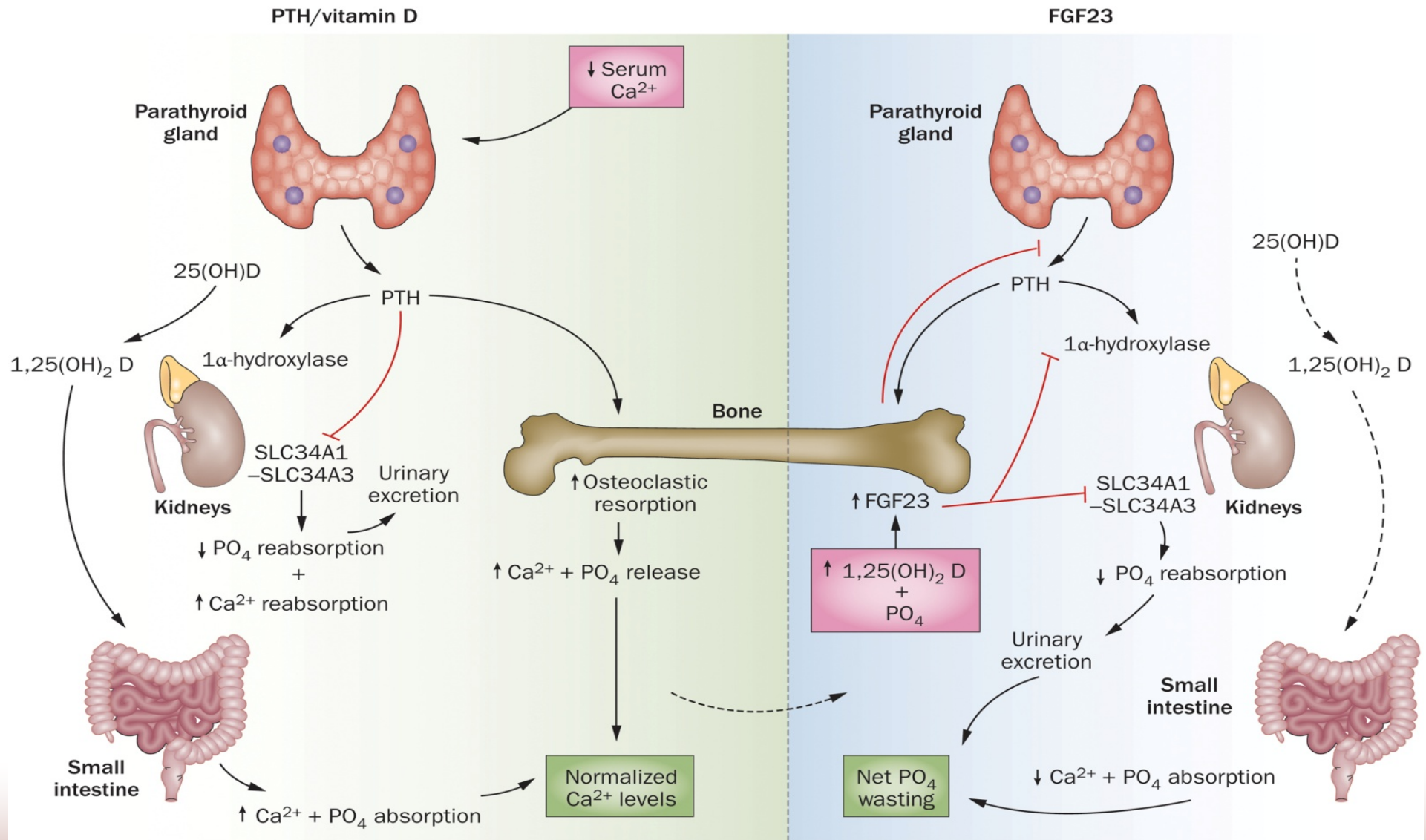


Fig. 1 Phosphate homeostasis regulated by FGF23.

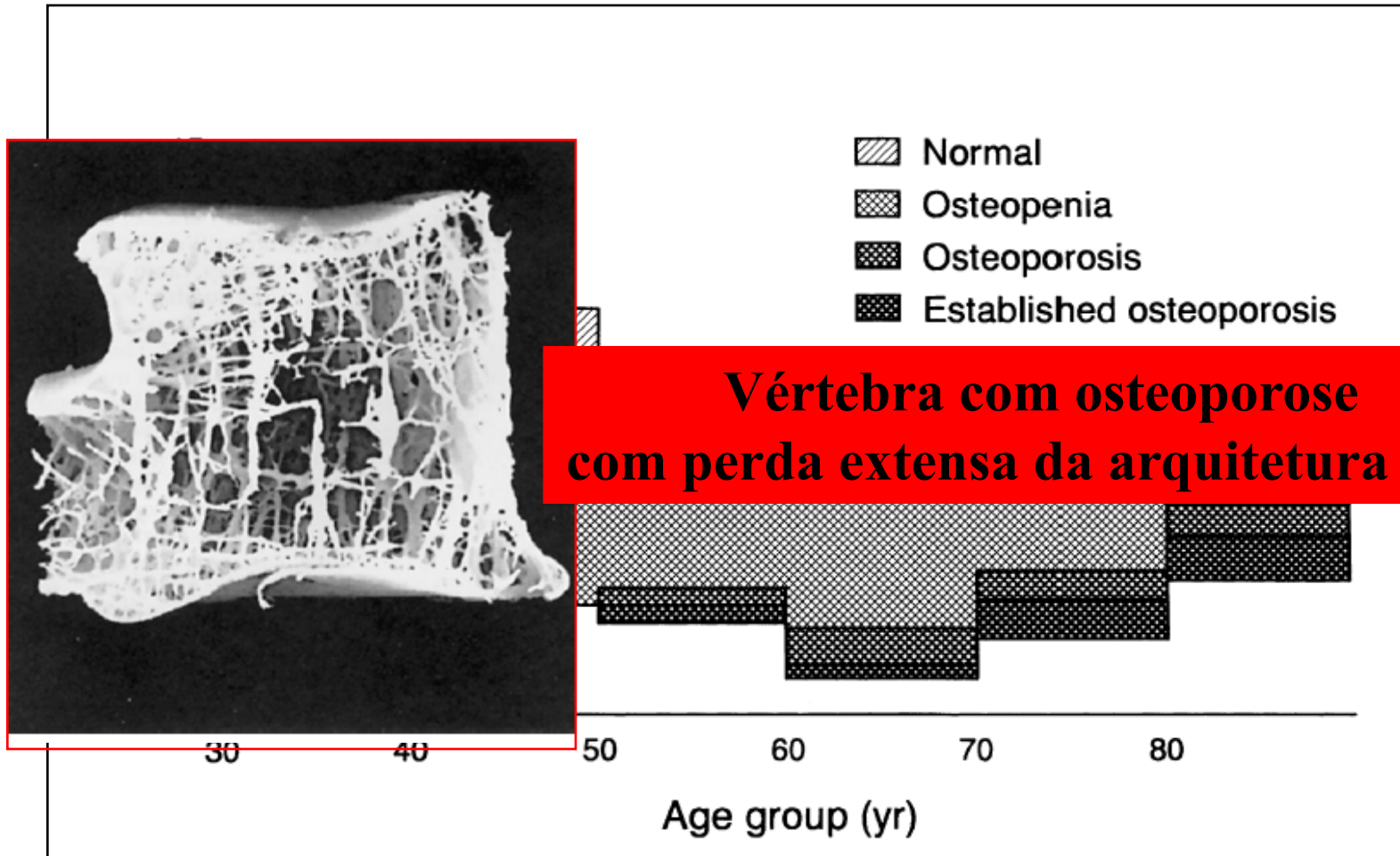
*Inorganic phosphate homeostasis and the role of dietary phosphorus. Eiji Takeda \*, Hironori Yamamoto, Kunitaka Nashiki, Tadatoshi Sato, Hidekazu Arai, Yutaka Taketani, 2004*

# The regulation of calcium and phosphate homeostasis by PTH, vitamin D and FGF23



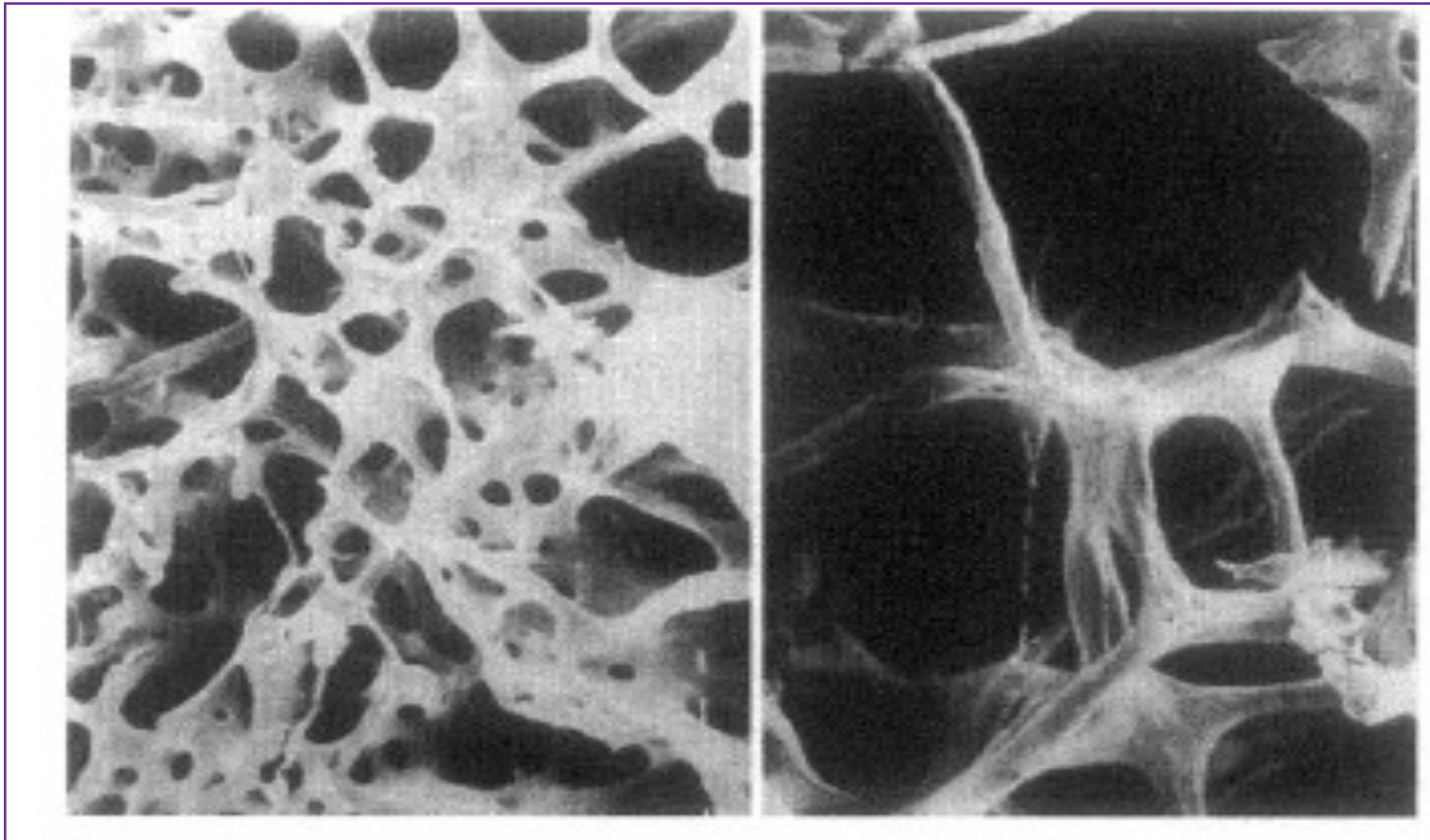


# Estimativa da prevalência de osteoporose nos EUA (Organização Mundial da Saúde, 1995)



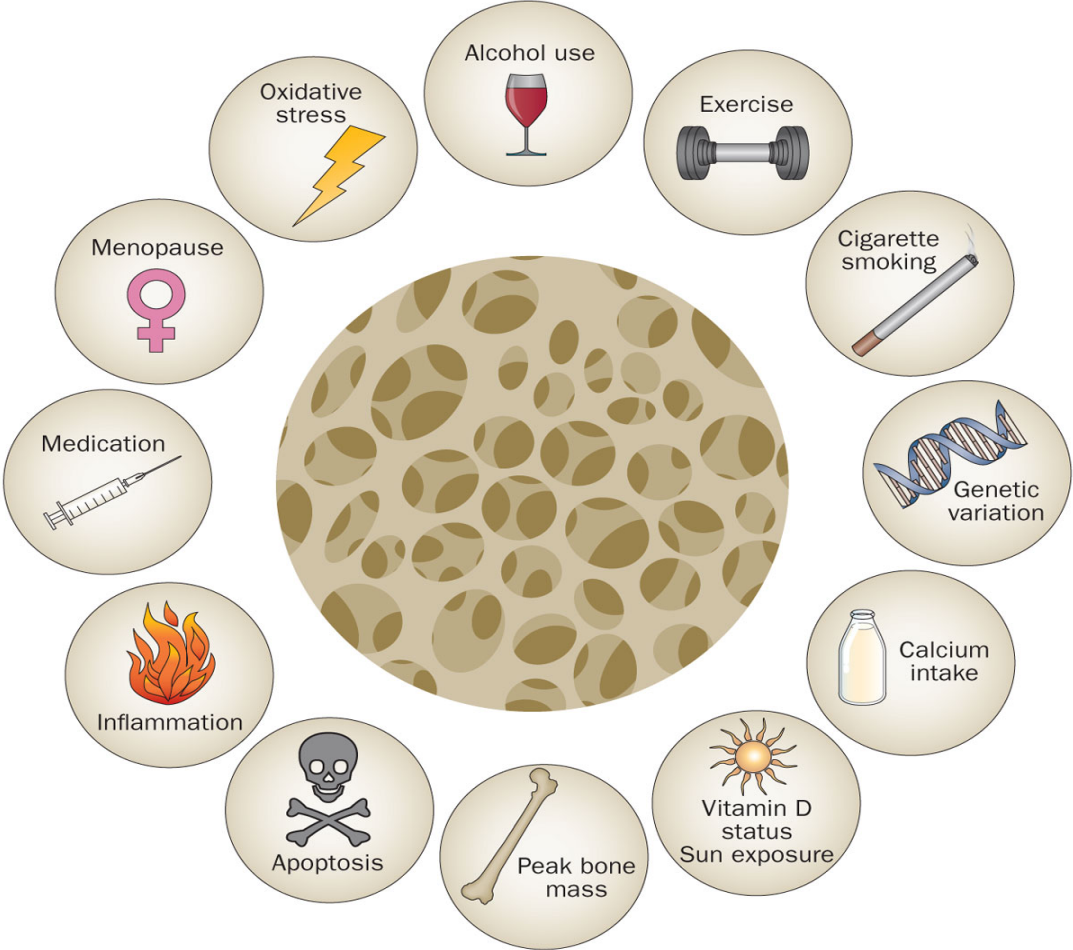
**Vértebra com osteoporose  
com perda extensa da arquitetura óssea**

➤ **9 milhões de mulheres com OSTEOPOROSE e mais da metade delas com osteoprose e FRATURA. 17 milhões com OSTEOPENIA**



Scanning electron micrograph of normal (left) and osteoporotic (right) vertebral trabecular bone. Note transformation of trabecular plates to rods and trabecular perforations (photograph by Dr. Jon Kosek, reproduced with permission). *Marcus, 1996*

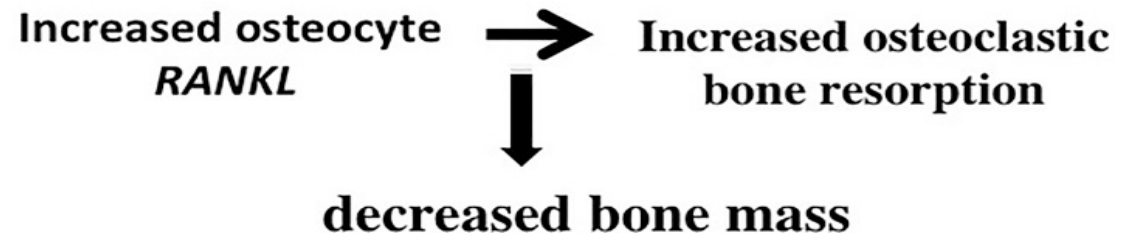
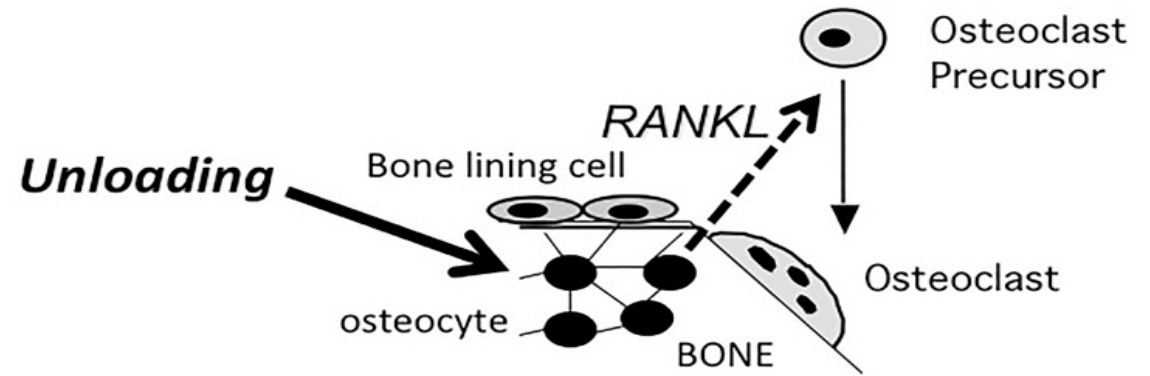
**Figure 3** Factors that influence the development of osteoporosis



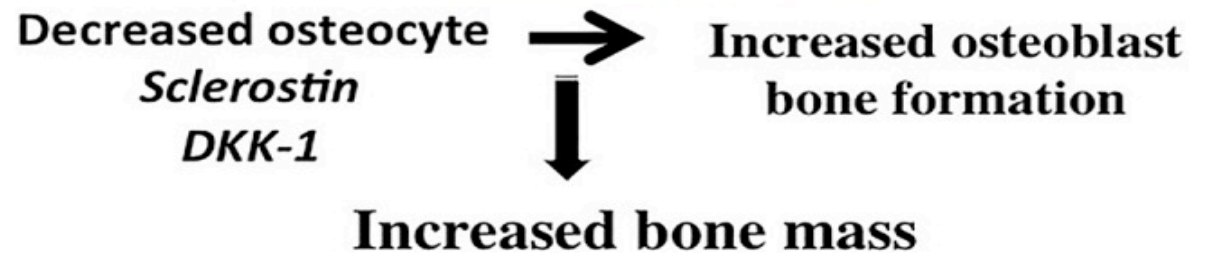
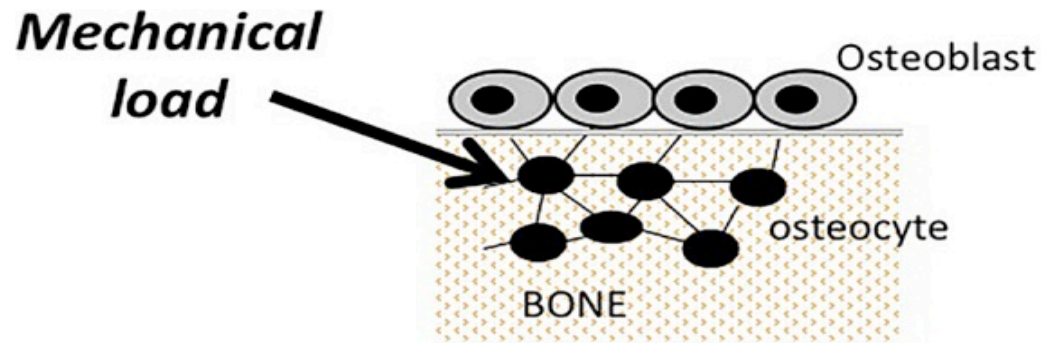
Nature Reviews | **Rheumatology**

Hendrickx, G. *et al.* (2015) A look behind the scenes: the risk and pathogenesis of primary osteoporosis *Nat. Rev. Rheumatol.* doi:10.1038/nrrheum.2015.48

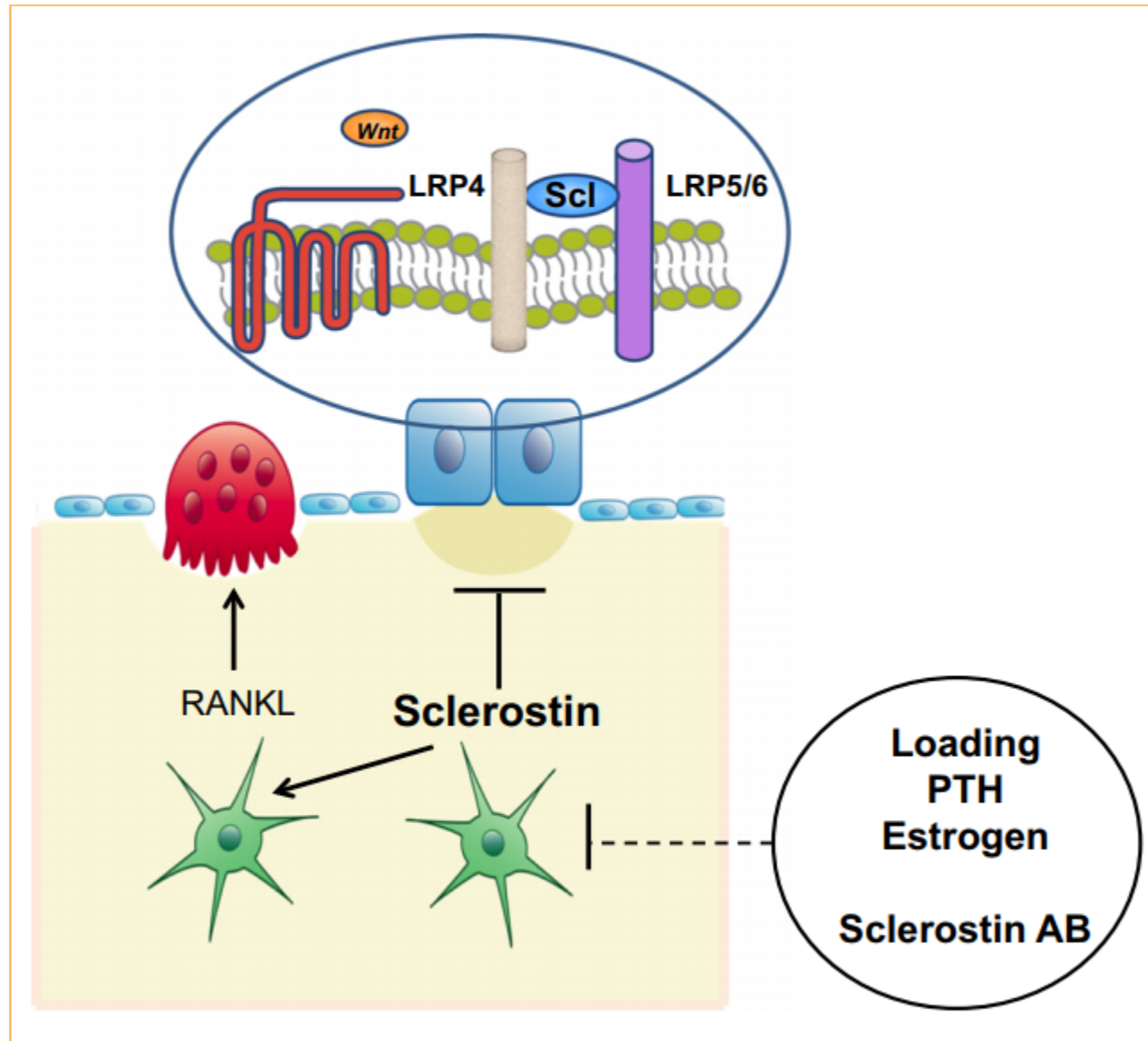
Osteocytes control **unloading-induced bone loss** by induction of RANKL



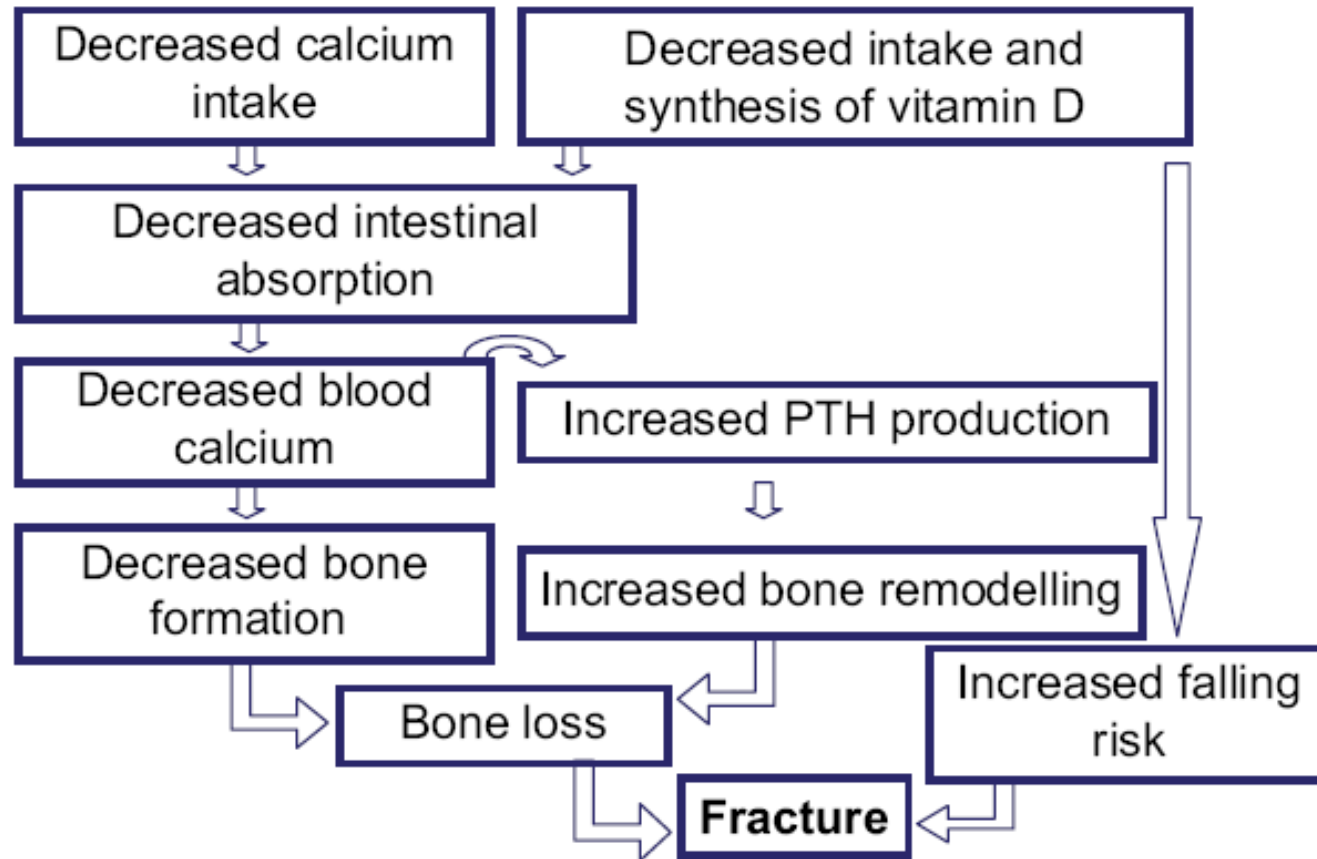
**Loading** decreases osteocyte-derived sclerostin and DKK-1  
↓  
Activation of the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling in osteoblasts  
↓  
increased **bone formation**.



**Osteocyte-produced SCLEROSTIN:** inhibits the proliferation, differentiation, and survival of osteoblasts and reduces bone formation



*Dijkstra, et al., 2015*



**Figure 2.** Mechanisms increasing fracture risk through calcium and vitamin D deficiency.



# **FATORES DE RISCO PARA OSTEOPOROSE**

- **Sexo feminino**
- **Menopausa**
- **Genética/história familiar**
- **Raça**
- **Dieta (deficiência em cálcio, excesso de fósforo)**
- **Tabagismo**
- **Ingestão de bebida alcoólica**
- **Inatividade física**
- **Peso corporal baixo**
- **Uso de medicamentos: glicocorticóides**
- **Doenças que se associam à osteoporose: Síndrome de Cushing, Hipogonadismo, hipertireoidismo.**