

Διαταραχές της ομοιοστασίας ασβεστίου-φωσφόρου

Συμεών Τουρνής
Ενδοκρινολόγος

Μορφή κυκλοφορίας ασβεστίου στο εξωκυττάριο υγρό

Συνολικό: 900-1000 mg

Συγκέντρωση: 8,5-10,5 mg/dl

2,1-2,6 mmol/L

Δεσμευμένο με πρωτεΐνες - 40 %

Ιονισμένο Ca – 50 %

Σαν σύμπλοκο – 10 %

(κιτρικά, διττανθρακικά, φωσφορικά)

Ελεύθερο
ή
διηθήσιμο

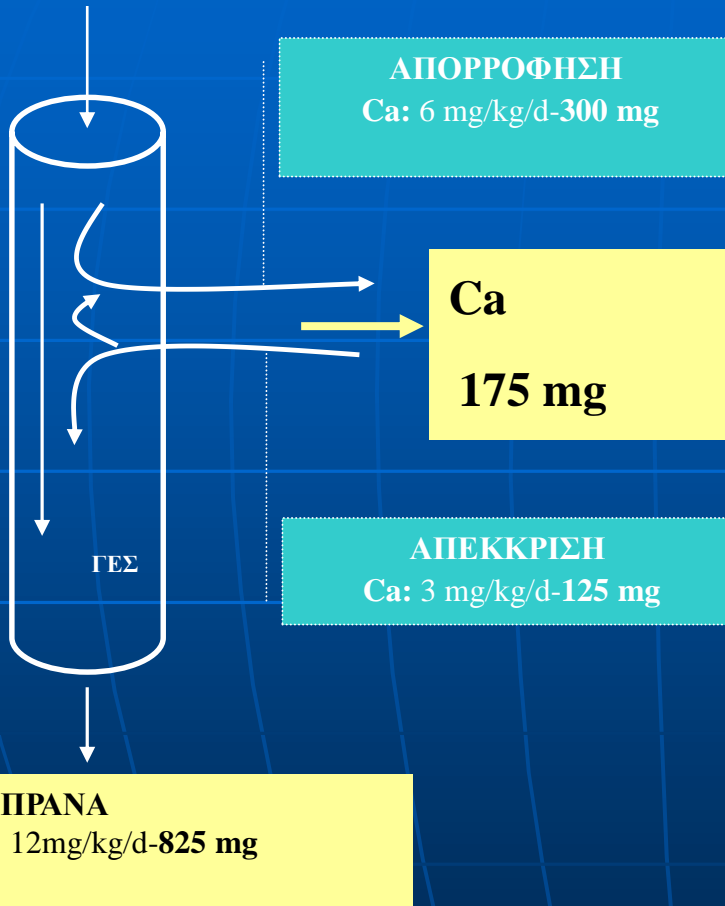
Εντερική απορρόφηση Ca

ΤΡΟΦΗ

Ca: 1000 mg – 15 mg/kg/d

Ενεργητική απορρόφηση από τη Vit D

Παθητική απορρόφηση που εξαρτάται από την συγκέντρωση Ca στον αυλό του εντέρου



- Απαραίτητη η δράση της Vit D και σε φυσιολογική διαίτα για την απορρόφηση Ca

- Μεγάλο εύρος απορρόφησης (15- 70 %) του προσλαμβανόμενου με την τροφή Ca.

- Απορροφάται κυρίως στο δωδεκαδάκτυλο

- Στα ηλικιωμένα άτομα μείωση της απορρόφησης Ca λόγω αντίστασης στη δράση της Vit D που οφείλεται στη μείωση των υποδοχέων της

Νεφρός και Ca

- (+) υπερασβεστιαμία
- (-) υποασβεστιαμία
- (-) ↓ GFR

Επαναρρόφηση ενεργητική

- (+) PTH
- (+) 1,25(OH)VitD3
- (+) αλκάλωση
- (-) οξέωση

Διήθηση 10000 mg Ca/day

(μη δεσμευμένος με πρωτεΐνες X GFR)

Η επαναρρόφηση γίνεται παθητικά ακολουθώντας την επαναρρόφηση το Na, H₂O

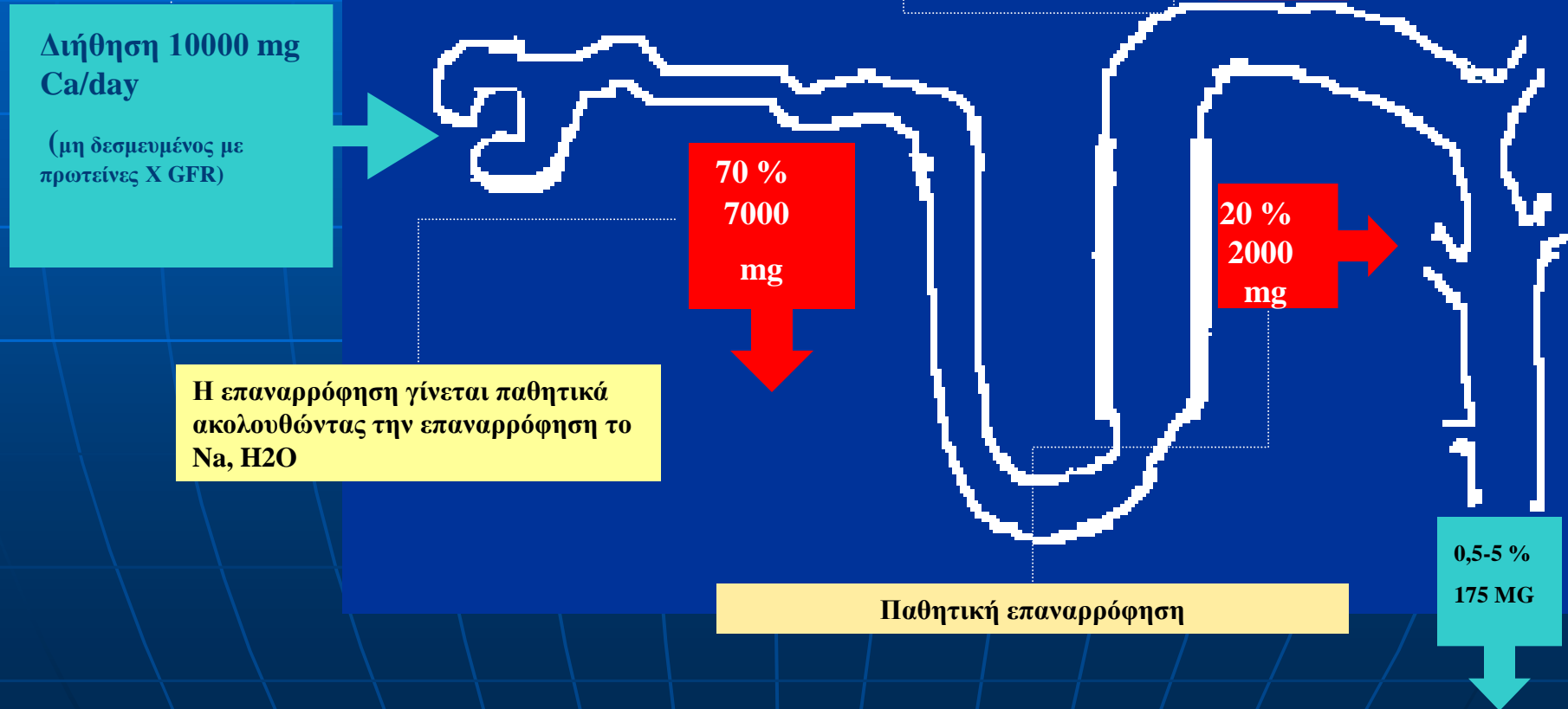
70 %
7000 mg

20 %
2000 mg

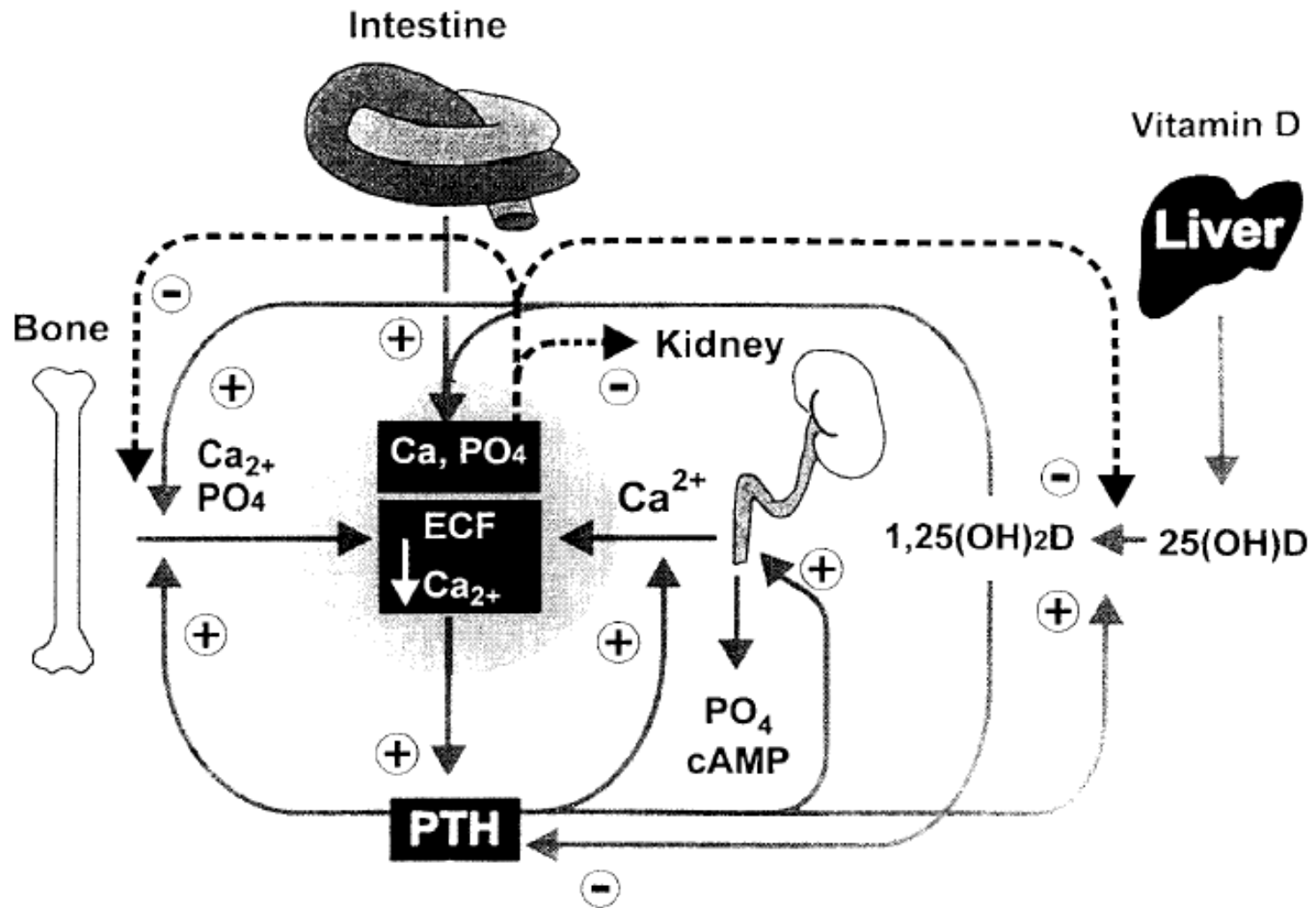
8 %
825 mg

Παθητική επαναρρόφηση

0,5-5 %
175 MG



Ομοιόσταση ασβεστίου



Προσδιορισμός ασβεστίου

- Αιμοληψία χωρίς φλεβική στάση
- Ολονύκτια Νηστεία (νυχθημερινός ρυθμός – 0.5 mg/dl: peak 13.00, nadir: 03.00)
- Παρατεταμένη ορθοστασία-αφυδάτωση (\uparrow 0,4-0,6 mg/dl)
- Διαταραχές συγκέντρωσης αλβουμίνης (∇ 1 gr/dl \uparrow albumin > 4 gr/dl \rightarrow \downarrow tot Ca 0.8 mg/dl)
- Διαταραχές του pH (∇ 0.1 \uparrow pH \rightarrow \uparrow prot-bound Ca 0.12 mg/dl)
- Μετατροπές:
 - $\text{mmol/L} * 4 = \text{mg/dl}$
 - $\text{mEq/L} * 2 = \text{mg/dl}$
- Ιονισμένο ασβέστιο
 - Δυσχερής προσδιορισμός, μειωμένη διαθεσιμότητα
 - Ορισμένες μέθοδοι απαιτούν αναερόβιες συνθήκες, διατήρηση σε πάγο, ταχεία ανάλυση
 - Επίδραση από μεταβολές του pH, νυχθημερινός ρυθμός

Προσδιορισμός Ca ούρων

■ Ca U 2h

- Ca/creatinine clearance
 - $(uCa*sCr)/(sCa*uCr)$ (all in mg/dl)
- NR: 0.02-0.15
- OYY: <0.01

■ Ca U 24h

- NR: 2-4 mg/Kg/day
- Άνδρες: < 300 mg
- Γυναίκες: < 250 mg
- Απόρριψη των πρώτων πρωινών ούρων και κατόπιν συλλογή μέχρι και την επόμενη πρώτη πρωινή ούρηση
- Προσδιορισμός και κρεατινίνης
- Ελεύθερη ή προκαθορισμένη πρόσληψη Ca/Na
 - 1000 mg Ca / 100 mmol Na
 - 400 mg Ca / 100 mmol Na

■ Αύξηση

- πρόσληψη Ca (8/100), Na (25-50/100 mmol), πρωτεϊνών, αλκοόλ, γλυκόζη, φουροσεμίδη
- Ιδιοπαθής υπερασβεστιουρία
- Πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός
- Υποπαραθυρεοειδισμός
- Υπερβιταμίνωση D
- Υπερθυρεοειδισμός
- Νόσος Paget
- Κοκκιωματώδεις νόσοι
- Υπερκορτιζολαιμία
- Ακινητοποίηση

■ Μείωση

- θειαζιδικά, λίθιο
- ΧΝΝ
- ΟΥΥ
- Δυσασπορρόφηση ασβεστίου
- Υποβιταμίνωση D
- Ανθεκτική στη βιταμίνη D ραχίτιδα

ΠΑΡΑΘΟΡΜΟΝΗ (ΡΤΗ)

- Πολυπεπτίδιο 84 αμινοξέων (ενεργό τμήμα 1-34)
- Μετά την σύνθεση της υφίσταται αποδόμηση τόσο μέσα στους παραθυροειδείς όσο και μετά την έκκριση της από τα μακροφάγα του ήπατος
 - Ακέραιο μόριο (1-84) (5-30%)
 - Κλάσματα της ΡΤΗ (70-95%)
 - Αμινοτελικό
 - Καρβοξυτελικό
- Απευθείας από παραθυροειδείς
Κύτταρα Kupffer ήπατος
- Ενδιάμεσα τμήματα
- Χρόνος ημίσειας ζωής < 5 min
- Απομακρύνεται από τους νεφρούς και το ήπαρ

Λειτουργικά χαρακτηριστικά κύριων κυττάρων

- Ανταποκρίνονται άμεσα στη μείωση του Ca με έκκριση PTH
- Συνθέτουν και αποθηκεύουν σημαντικές ποσότητες PTH
- Πολλαπλασιάζονται σε συνθήκες χρόνιας διέγερσης



Figure 1 Sir Richard Owen, KCB, FRS (1804-1892) (courtesy of Royal College of Surgeons of England, London)

III. *On the Anatomy of the Indian Rhinoceros (Rh. unicornis, L.).*
By PROFESSOR OWEN, F.R.S., F.Z.S. &c.

Read Feb. 12, 1850.

PART I.

The thyroid gland consisted of two elongate, subtriangular lobes extending from the sides of the larynx to the fourth tracheal ring; diminishing as they descend and united by a very thin and narrow strip continued between their inferior extremities, obliquely across the front of the trachea. The structure of this body is more distinctly lobular than is usually seen; a small compact yellow glandular body was attached to the thyroid at the point where the veins emerge.



1852–1889

UPSALA LÄKAREFÖRENINGENS FÖRHANDLINGAR

Band. XV.

1879—1880.

N:r 7 & 8.

Fredagen den 5 Mars.

SANDSTRÖM, Glandulæ parathyreoidesæ. — BLIX, Myograf. — SANDSTRÖM, Prostata-preparat. — WIDE, Lefverpreparat. — HOLMGREN, Retinaströmmen. — Svar till *H. Cohn* om färgblindheten. — Föreningens yttrande mot *K. Wicksells* föredrag om dryckenskap.

1. Om en ny körtel hos människan och åtskilliga däggdjur

af

IVAR SANDSTRÖM.

För snart tre år sedan påträffade jag å sköldkörteln af en hund en liten, knappt hampfröstor bildning, som låg innesluten

1877

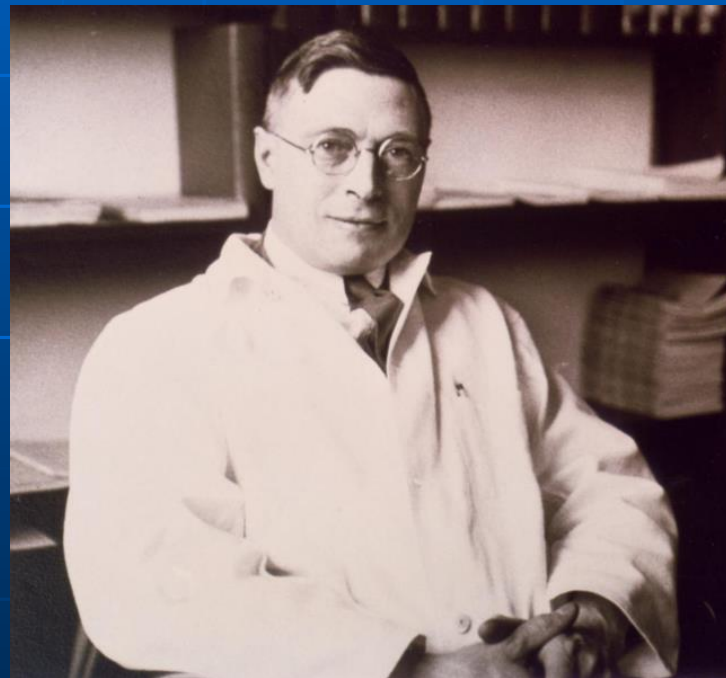
**THE EXTRACTION OF A PARATHYROID HORMONE WHICH
WILL PREVENT OR CONTROL PARATHYROID TETANY
AND WHICH REGULATES THE LEVEL OF
BLOOD CALCIUM.***

BY J. B. COLLIP.

*(From the Department of Biochemistry, University of Alberta,
Edmonton, Alberta, Canada.)*

(Received for publication, December 3, 1924.)

J. Biol. Chem. 1925, 63:395-438



James Bertram Collip, Ph.D. (November 20,
1892 – June 19, 1965)

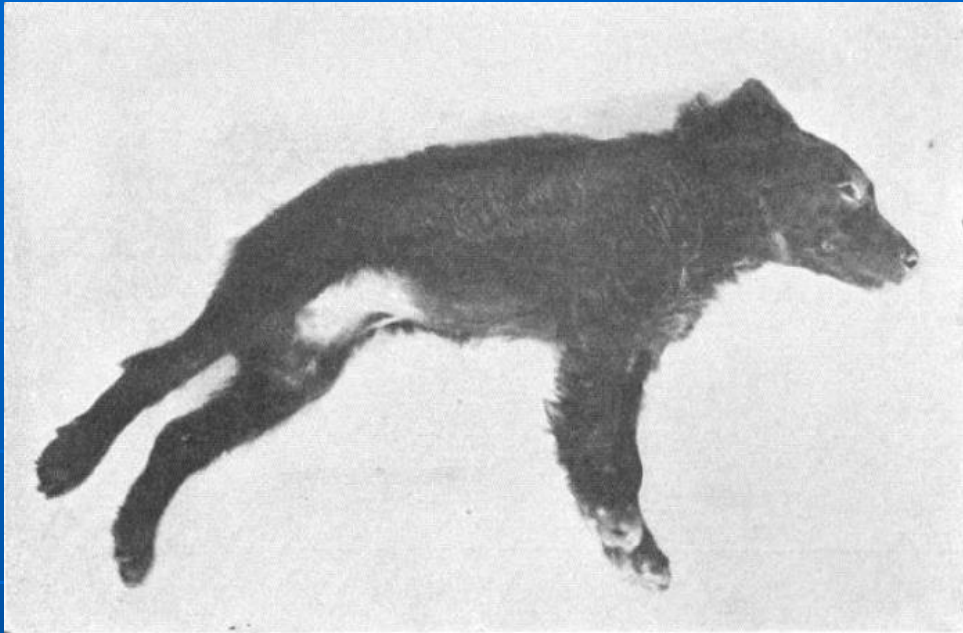
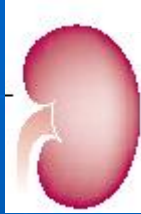


FIG. 1. Dog 32. 59 days after thyroparathyroidectomy. In a state of tetany.



the normal function of the parathyroid gland would appear to be related to. Direct control of the calcium level of the blood.” and “these glands have no function to them other than the regulation of calcium metabolism.”

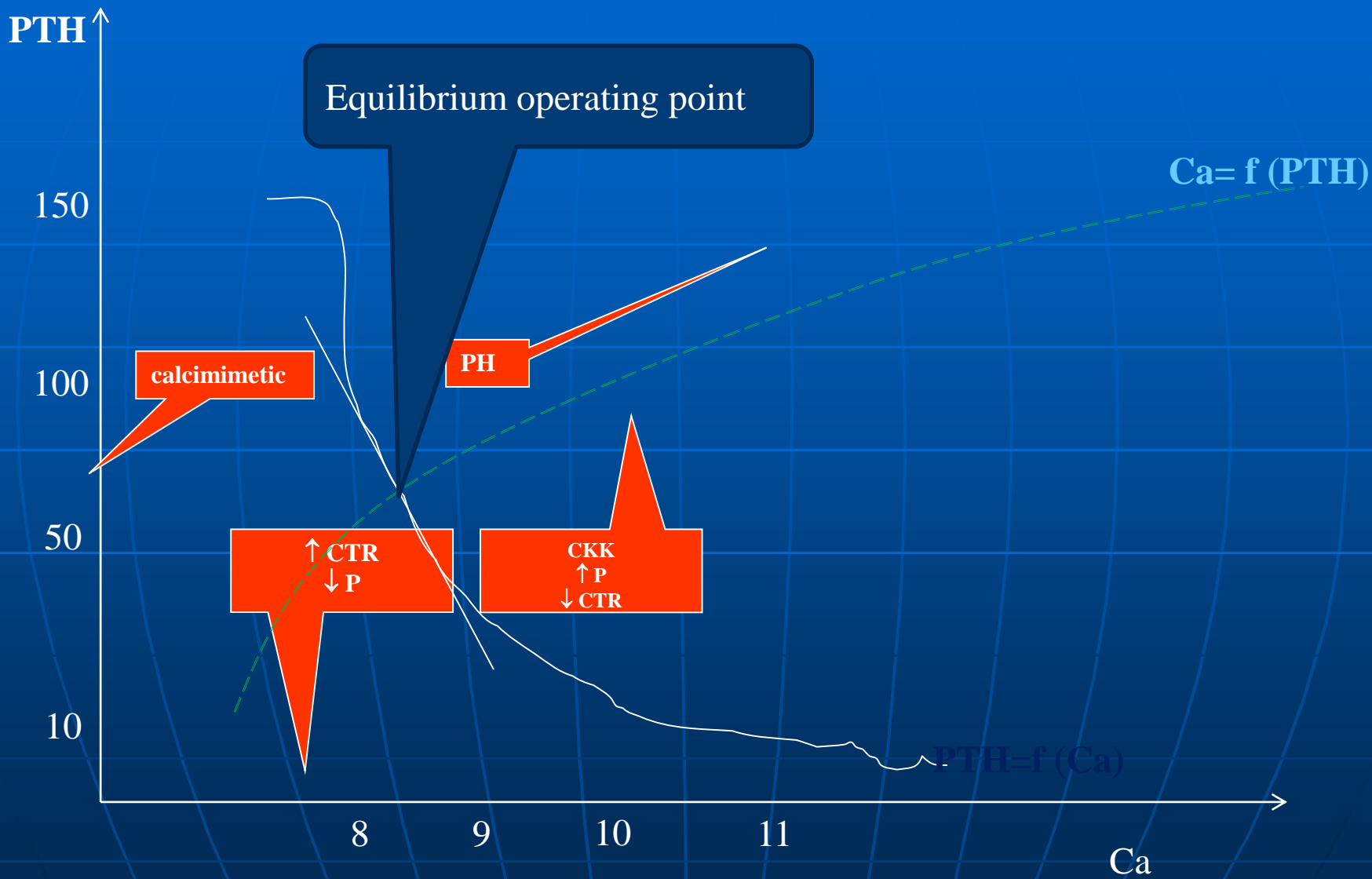
Δράσεις της PTH



- ↑ επαναρρόφηση του Ca στο παχύ ανιόν και στο άπω/αθροιστικό σωληνάριο
- ↑ τη δραστηριότητα της 1-α υδροξυλάσης στο εγγύς και ↓ την 24-υδροξυλάση
- ↓ την επαναρρόφηση του φωσφόρου στο εγγύς σωληνάριο
- ↓ την επαναρρόφηση νατρίου, ύδατος και διττανθρακικών στο εγγύς

▪ Αυξάνει την οστεοβλαστική και οστεοκλαστική δραστηριότητα με συνέπεια απελευθέρωση Ca, P στο πλάσμα.

▪ Αυξάνει την απορρόφηση του Ca,P έμμεσα μέσω της $1,25(\text{OH})_2 \text{VitD}$ η οποία σχηματίζεται στο νεφρό από τη $25(\text{OH})\text{VitD}$ με την ενεργοποίηση της 1α-υδροξυλάσης

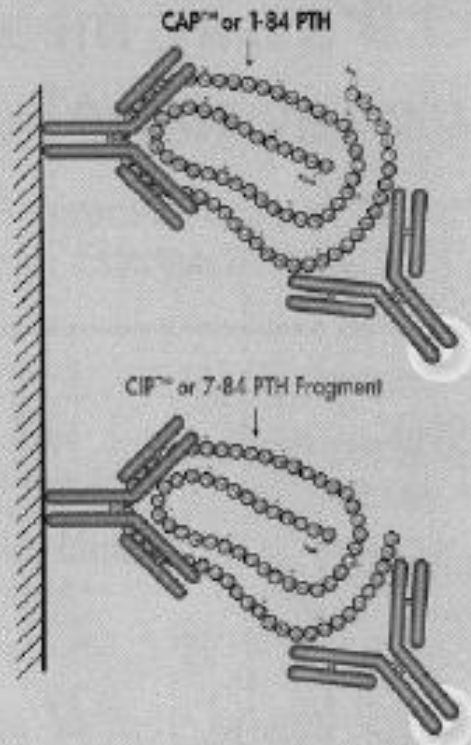


Προσδιορισμός ΡΤΗ

- Ολονύκτια νηστεία
- Ορός/πλάσμα
- Πήξη σε θερμοκρασία δωματίου- τοποθέτηση σε πάγο
- Φυγοκέντρωση σε ψυχόμενη φυγόκεντρο
- Αύξηση
 - Ηλικία
 - Άσκηση
 - Χειμώνας
 - Παχυσαρκία
 - Βραδυνές ώρες
 - Μαύρη φυλή
- Μείωση
 - Παιδιά
 - 2^ο-3^ο τρίμηνο κύησης
 - Υπομαγνησισαιμία

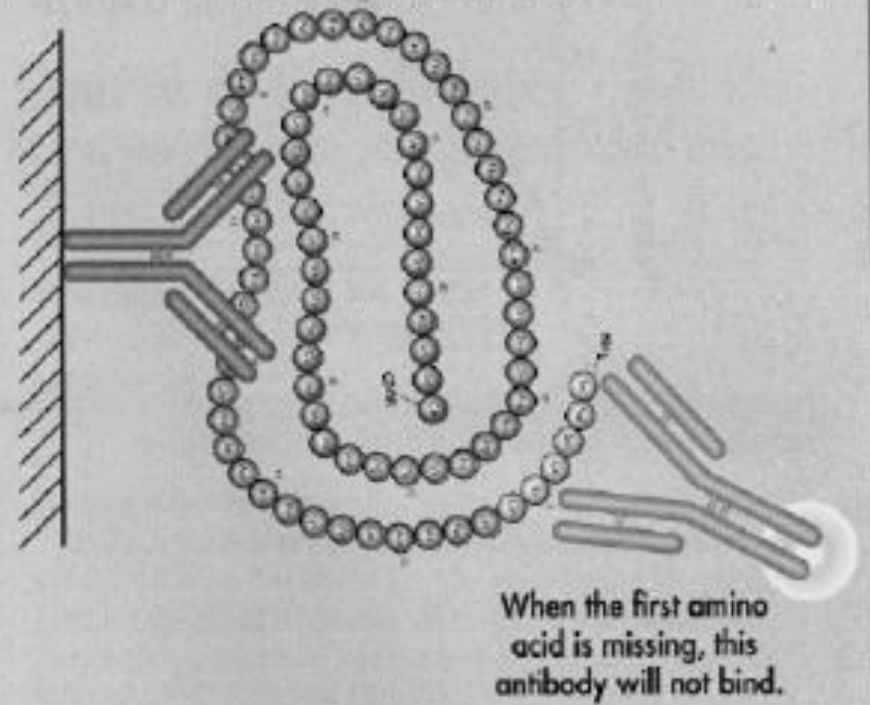
2^{ης} vs. 3^{ης} γενιάς μέθοδοι

Typical 2nd Generation "Intact" PTH Assay
Total Intact PTH™ Assay =
CAP™ (1-84 PTH) + CIP™ (7-84 PTH)



Typical 3rd Generation CAP™ Assay

PTH N-Terminal Antibody Binding to the
First Four Amino Acids



Πηγές βιταμίνης D

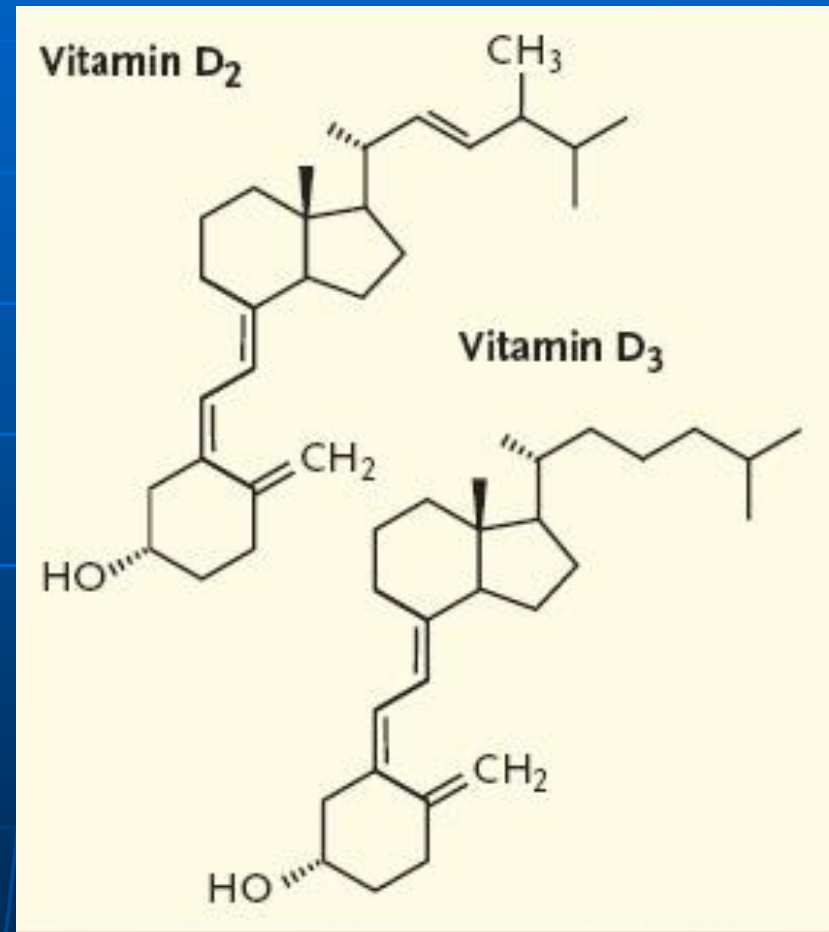
■ Vitamin D2

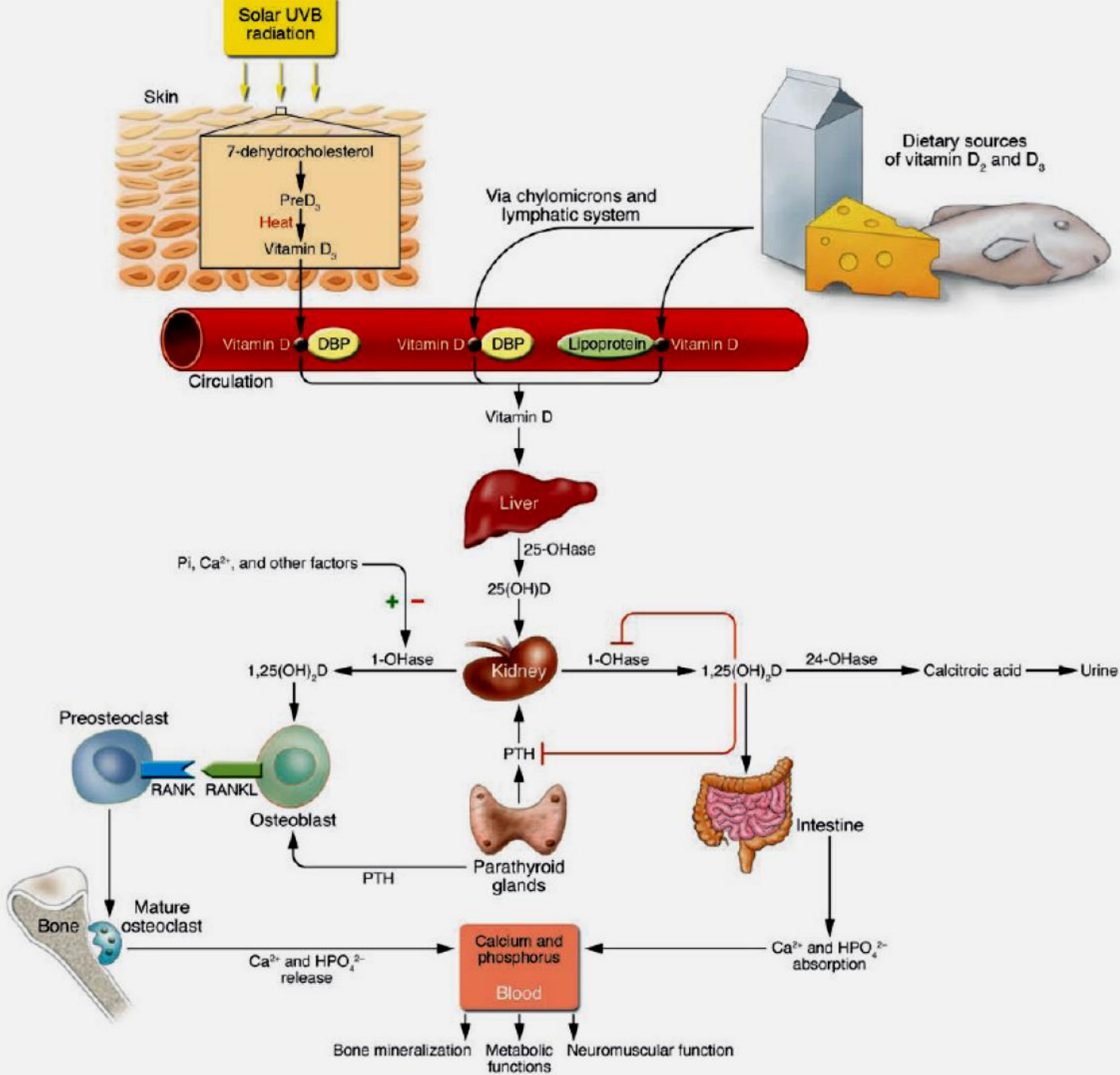
(Εργοκαλσιφερόλη - Φυτικής προέλευσης)

(C24 methyl group and a double bond between C22 and C23)

■ Vitamin D3

(Χοληκαλσιφερόλη - Ζωικής προέλευσης)





Review

Relative Value of 25(OH)D and 1,25(OH)₂D Measurements

Paul Lips

TABLE 1. CHARACTERISTICS OF VITAMIN D METABOLITES

	<i>25(OH)D</i>	<i>1,25(OH)₂D</i>
Concentration range	20–150 nM 8–60 ng/ml	50–150 pM 20–60 pg/ml
Half-life	25 days	7 h
External influence	Sun, season, fish	Immobility, calcium intake
Hormonal control	Thyroid hormone	Serum PTH, cortisol, estradiol, calcium, phosphate
Affinity to VDR	1/100 of that of 1,25(OH) ₂ D	K_d 10^{-10} to 10^{-11} M

Προσδιορισμός βιταμίνης D

TABLE 2. ASSESSMENT OF SERUM 25(OH)D

Suspicion of vitamin D deficiency or insufficiency, including nutritional causes, malabsorption, nephrotic syndrome
Diagnosis and search for etiology of rickets
Decreased 25-hydroxylation (liver disease)
Efficacy of treatment
Osteoporosis
Vitamin D intoxication*
Risk groups: young children, pregnant women, older persons, immigrants

* Diagnosis of hypercalcemia.

TABLE 3. ASSESSMENT OF SERUM 1,25(OH)₂D

Disorders of 1 α -hydroxylation
Renal failure
Vitamin D-dependent rickets type 1
Hypophosphatemic rickets
→ decreased levels
Vitamin D receptor defects
Vitamin D-dependent rickets type 2
→ increased levels
Extrarenal 1 α -hydroxylation*
Sarcoidosis, tuberculosis, rheumatoid arthritis
Inflammatory bowel disease
Lymphoproliferative disease

* Diagnosis of hypercalcemia.

Υπερασβεστιαμία

■ Παθοφυσιολογία

- Αυξημένη είσοδος ασβεστίου στην κυκλοφορία (οστά-έντερο)
- Μειωμένη απομάκρυνση ασβεστίου
- Συνδυασμός αυτών

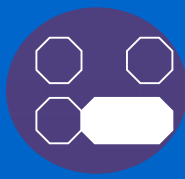
■ Κατάταξη

- ΡΤΗ-εξαρτώμενη
- ΡΤΗ-ανεξάρτητη

	Γονίδια	Άλλες εκδηλώσεις
Πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός		
Αδένωμα		
Υπερπλασία		
Καρκίνος		
Έκτοπη Παραγωγή PTH		
Κληρονομικές μορφές		
MEN1/ MEN4	MEN1, CDKN1B	Όγκοι υπόφυσης, νευροενδοκρινικοί όγκοι πεπτικού, όγκοι επινεφριδίων, αγγειοινώματα
MEN2a	RET	MTC, Φαιοχρωμοκύττωμα
Υπερπαραθυρεοειδισμός-όγκος κάτω γνάθου	CDC73 (HRPT2)	Ίνωμα γνάθου, όγκοι νεφρού, μήτρας, 15-20% καρκίνου παραθυρεοειδών
Οικογενής υποασβεστιουρική υπερασβεστιαμία	CaSR	
Σοβαρός νεογνικός υπερπαραθυρεοειδισμός	CaSR	
Οικογενής μεμονωμένος υπερπαραθυρεοειδισμός	MEN1, CDC73, CaSR, MEN1, CDKN1B	
Τριτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός		XNN, υποφωσφοραιμικά σύνδρομα

TABLE 1. MEN syndromes and their characteristic tumors and associated genetic abnormalities

Type (chromosome location)	Tumors (estimated penetrance)	Gene, most frequently mutated codons
MEN1 (11q13)	Parathyroid adenoma (90%) Enteropancreatic tumor (30–70%): gastrinoma (40%), insulinoma (10%), nonfunctioning and PPoma (20–55%), glucagonoma (<1%), VIPoma (<1%) Pituitary adenoma (30–40%): prolactinoma (20%), somatotropinoma (10%), corticotropinoma (<5%), nonfunctioning (<5%) Associated tumors: adrenal cortical tumor (40%), pheochromocytoma (<1%), bronchopulmonary NET (2%), thymic NET (2%), gastric NET (10%), lipomas (30%), angiofibromas (85%), collagenomas (70%), meningiomas (8%)	<i>MEN1</i> 83/84, 4-bp del (≈4%) 119, 3-bp del (≈3%) 209–211, 4-bp del (≈8%) 418, 3-bp del (≈4%) 514–516, del or ins (≈7%) Intron 4 ss, (≈10%)
MEN2 (10 cen-10q11.2)		
MEN2A	MTC (90%) Pheochromocytoma (50%) Parathyroid adenoma (20–30%)	<i>RET</i> 634, missense e.g. Cys→Arg (~85%)
MTC only	MTC (100%)	<i>RET</i> 618, missense (>50%)
MEN2B (also known as MEN3)	MTC (>90%) Pheochromocytoma (40–50%) Associated abnormalities (40–50%) Mucosal neuromas Marfanoid habitus Medullated corneal nerve fibers Megacolon	<i>RET</i> 918, Met→Thr (>95%)
MEN4 (12p13)	Parathyroid adenoma ^a Pituitary adenoma ^a Reproduction organ tumors (e.g. testicular cancer, neuroendocrine cervical carcinoma) ^a ?Adrenal + renal tumors ^a	<i>CDKN1B</i> No common mutations identified to date

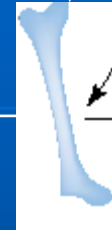


↑ PTH

↑ απορρόφηση Ca, P



↑ Ca, P



↑ αποβολής Ca



↑ επαναρρόφηση Ca
↑ αποβολή P

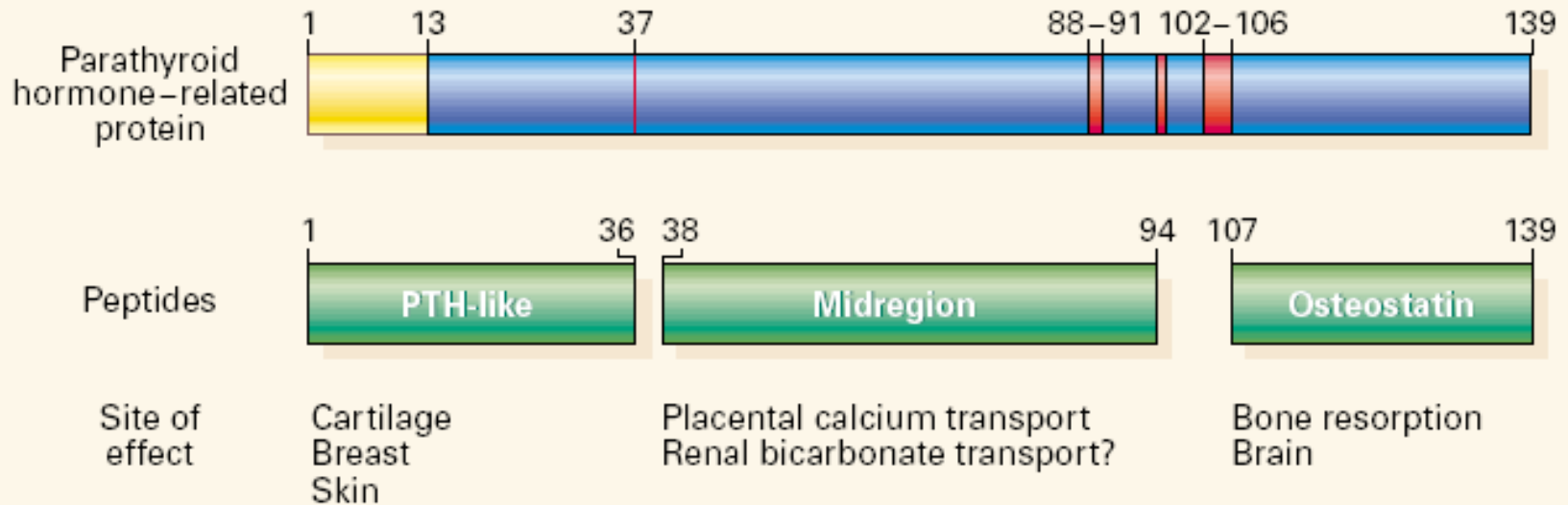
↑ 1,25 (OH)₂ D

Αύξηση iPTH
Αύξηση Ca (90%)
Ασβεστιουρία (40%)
Μείωση P (30-40%)
Αύξηση ΒΔΟΕ

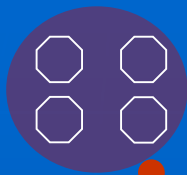
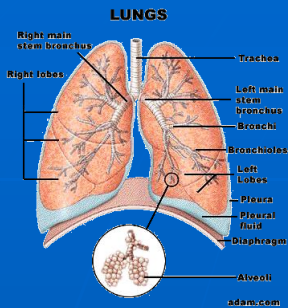
PTH-ανεξάρτητη υπερασβεστιαμία

Υπερασβεστιαμία Κακοήθειας	Σύνδρομο Milk-Alkali
Τοπική Οστεολυτική Υπερασβεστιαμία	Νόσος Addison
Χυμική Υπερασβεστιαμία Κακοήθειας	Υπερβιταμίνωση Α
Λεμφώματα που εκκρίνουν 1,25 (OH) ₂ D	Ακίνητοποίηση
Υπερθυρεοειδισμός	Κοκκιωματώδη νοσήματα
Υπερβιταμίνωση D	
Νόσος Paget	

Δομή PTHrP



- 3 ισομορφές (139/141/173)
- Ομολογία στα πρώτα 8 αμινοξέα με την PTH
- Προσδιορίζεται στο πλάσμα (pre-chilled EDTA tubes + aprotinin)
- Reference range: 0.0-1.5 pmol/L
- Μειωμένη διαθεσιμότητα



↓ PTH

↑ PTHrp



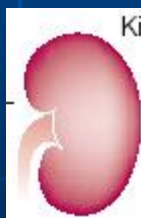
- Αύξηση Ca
- Καταστολή PTH
- ↓ 1,25 (OH)₂ D
- Καταστολή ΒΔΟΕ

↓ απορρόφηση Ca, P



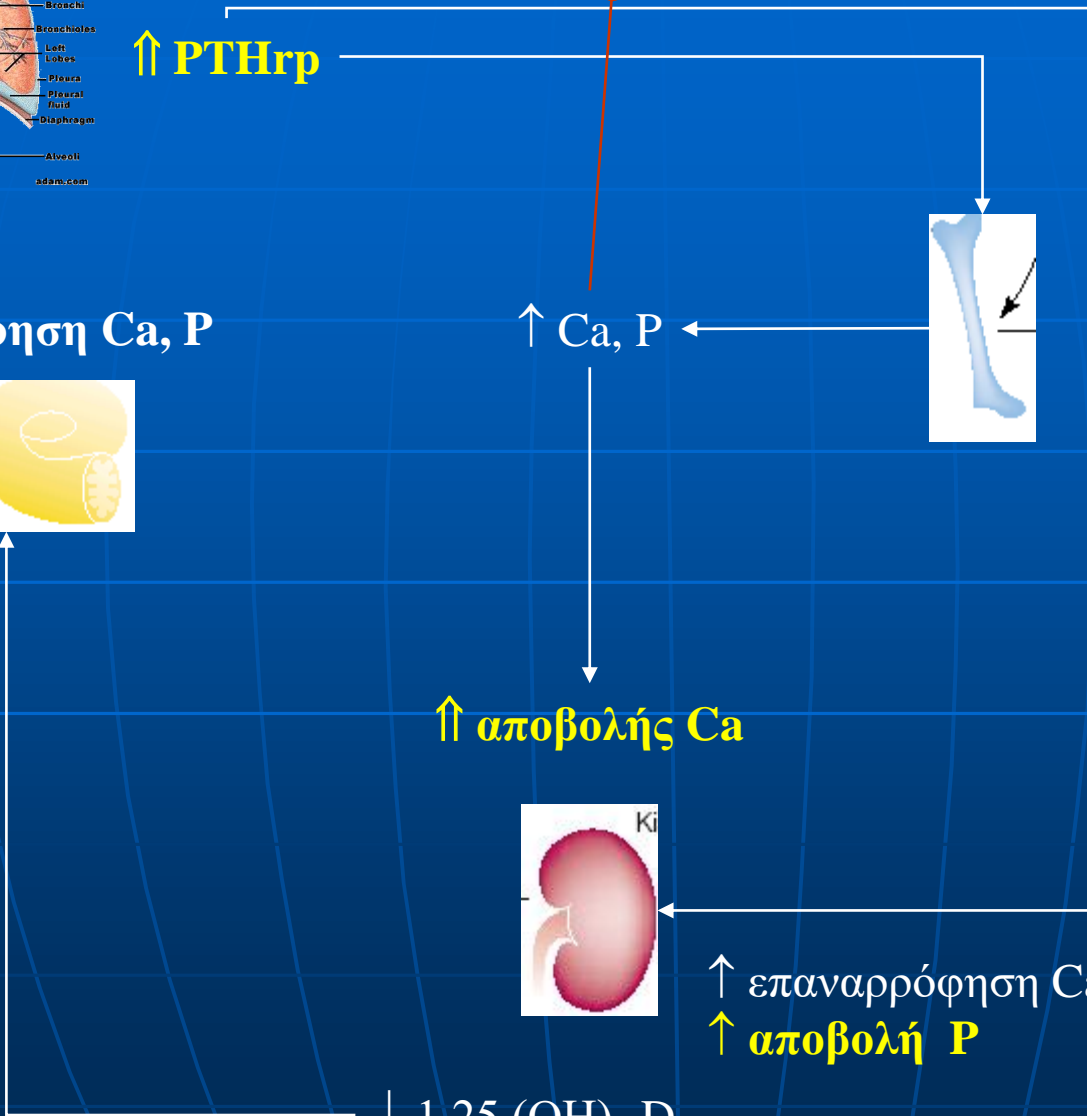
↑ Ca, P

↑ αποβολής Ca



↑ επαναρρόφηση Ca
↑ αποβολή P

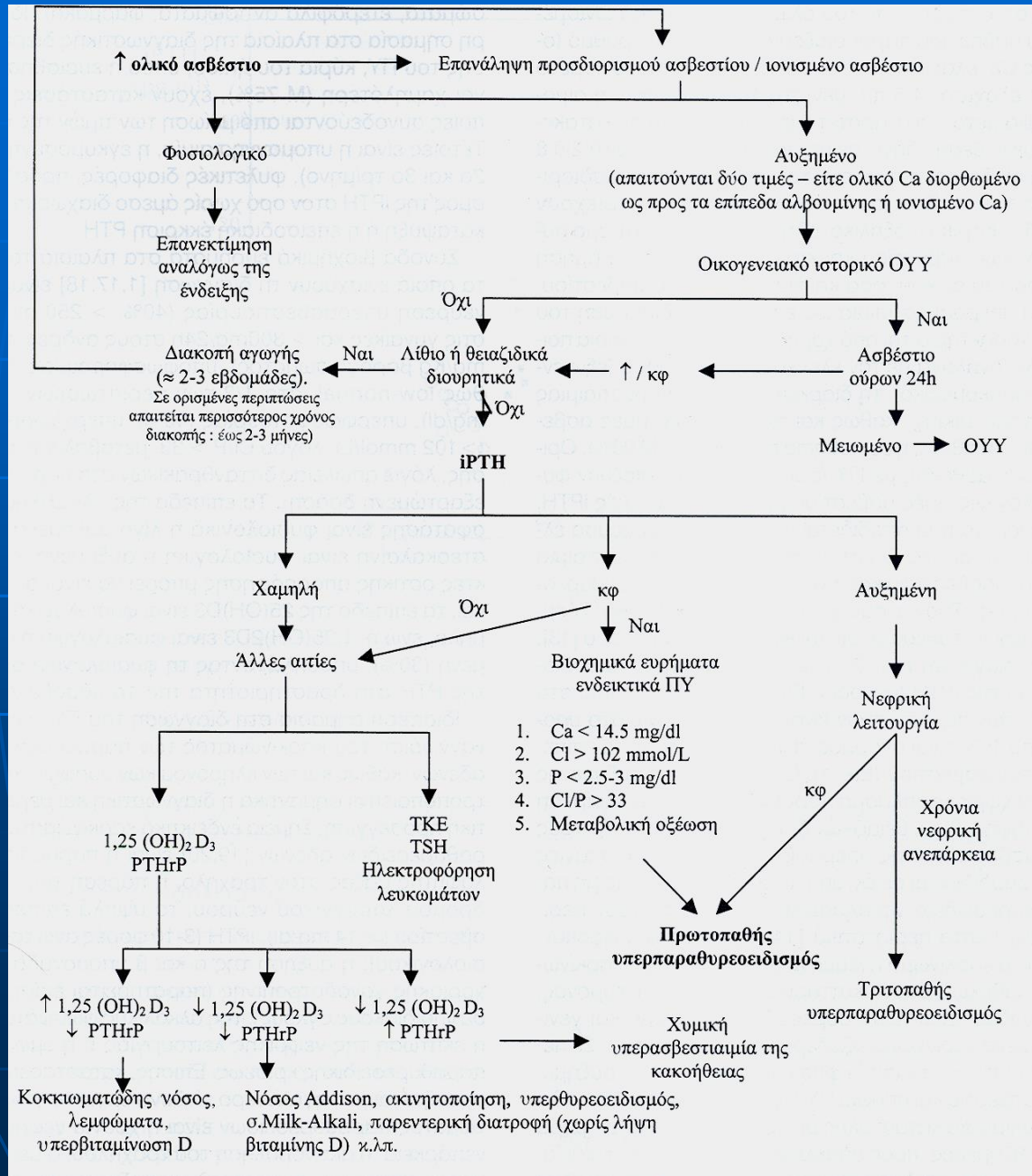
↓ 1,25 (OH)₂ D

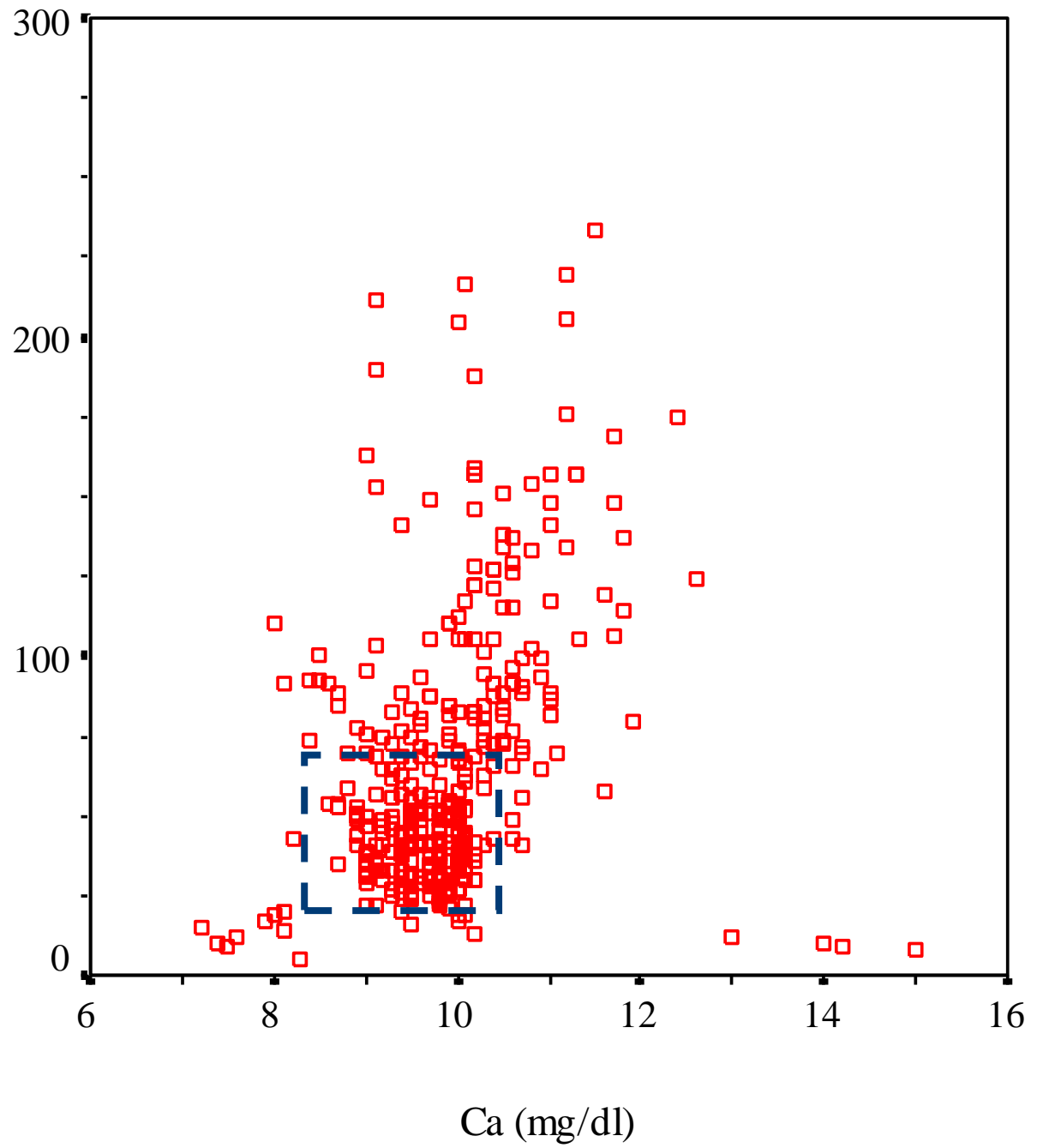


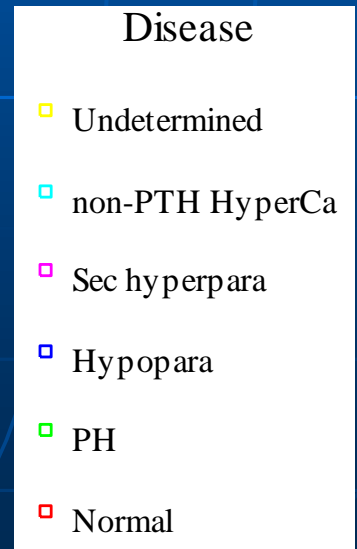
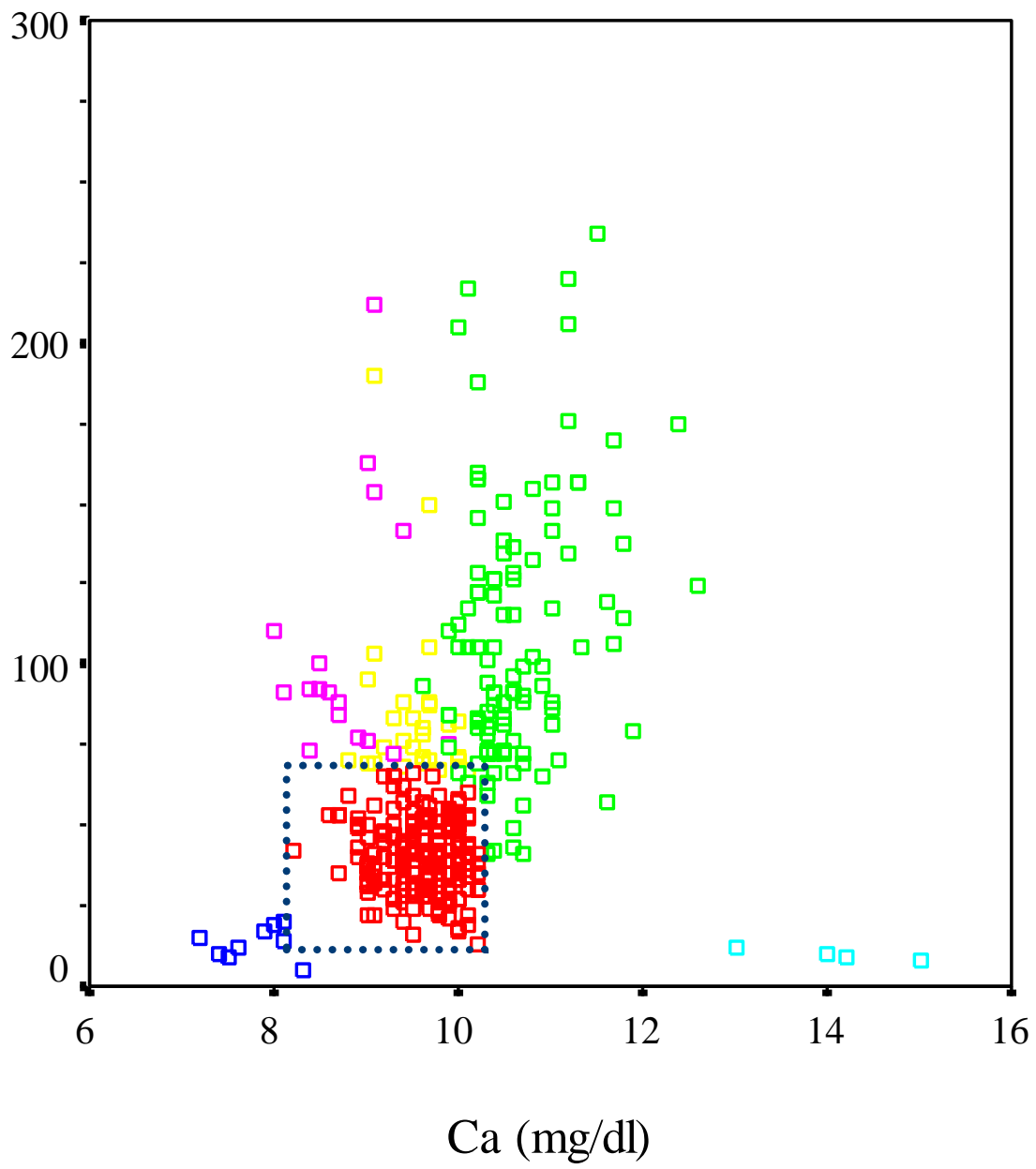
Διαγνωστική προσέγγιση υπερCa

- Ιστορικό
- Κλινική εικόνα
- Βαρύτητα υπερασβεστιαμίας
- iPTH
- Συνοδά παρακλινικά ευρήματα
 - Φώσφορος
 - Ca U 24h
 - 25 (OH) D
 - 1,25 (OH)₂ D

Διαγνωστική προσέγγιση υπερασβεστιαμίας







Υποασβεστιαμία

■ Παθοφυσιολογία

- Ελαττωμένη είσοδος ασβεστίου στην κυκλοφορία
 - Από το πεπτικό
 - Από τα οστά
- Αυξημένη έξοδος ασβεστίου από την κυκλοφορία λόγω δέσμευσής του
 - Εξωαγγειακά (μαλακά μόρια, οστεοειδές, σαπωνοποίηση λίπους)
 - Ενδοαγγειακά (αλκάλωση, μεταγγίσεις, φάρμακα)

■ Κατάταξη

- PTH: μειωμένη-ανάρμοστα φυσιολογική
- PTH: αυξημένη

ΡΤΗ-ανεξάρτητη

Ανεπάρκεια βιταμίνης D

- Μειωμένη δερματική σύνθεση
 - Χρήση αντηλιακών
 - Ηλικία
 - Εγκαύματα
- Μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα
 - Σύνδρομο δυσαπορρόφησης
 - Παχυσαρκία
- Αυξημένος καταβολισμός
 - Αντιεπιληπτικά, γλυκοκορτικοειδή, HAART, ισονιαζίδη
- Διαταραχή 25-υδροξυλίωσης
 - Ηπατική ανεπάρκεια
- Αυξημένες απώλειες
 - Νεφρωσικό σύνδρομο
- Μειωμένη σύνθεση 1,25 (OH)₂ D
 - Χρόνια νεφρική νόσος
- Κληρονομικές μορφές ραχίτιδος
 - Ανθεκτική στη βιταμίνη D Τύπου 1,2,3
 - XLHR
 - ADHR
- Επίκτητες υποφωσφοραιμικές διαταραχές
 - ΤΙΟ

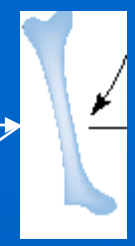
Άλλες αιτίες

- Διαταραχές δέσμευσης Ca
 - Υπερφωσφοραιμία
 - Οστεοβλαστικές μεταστάσεις
 - Σύνδρομο πεινασμένων οστών
 - Παγκρεατίτιδα
 - Ραβδομύλυση
 - Αλκάλωση
 - Μεταγγίσεις
- Φάρμακα
- Νεογνική
- Βαρέος πάσχοντες

ΥΠΟΠΑΡΑΘΥΡΕΟΙΔΙΣΜΟΣ

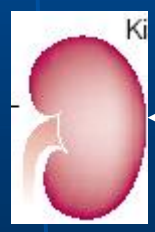
- Αφαίρεση/καταστροφή παραθυρεοειδών
 - Μετεγχειρητικός
 - Ακτινοβολία
 - Μεταστατική διήθηση παραθυρεοειδών
 - Εναπόθεση βαρέων μετάλλων
 - Αιμοχρωμάτωση/θαλασαιμία
 - Νόσος Wilson
- Αυτοάνοσος
 - Μεμονωμένος
 - Πολλαπλές ενδοκρινικές ανεπάρκειες
- Διαταραχή έκκρισης της PTH με ακέραη εκκριτική ικανότητα
 - Υπομαγνησιαμία
 - Υπερμαγνησιαμία
 - Ενεργοποίηση CaSR (κληρονομική/επίκτητη)
- Γενετικές διαταραχές σύνθεσης της PTH ή της διάπλασης των παραθυρεοειδών
 - Μεμονωμένος υποπαραθυρεοειδισμός
 - Υποπαραθυρεοειδισμός με επιπρόσθετες εκδηλώσεις
- Αντίσταση στη δράση της PTH-Ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμός
 - 1a, 1b, 1c, 2
 - PHP
 - Χονδροδυσπλασία του Blomstrand

↓ PTH



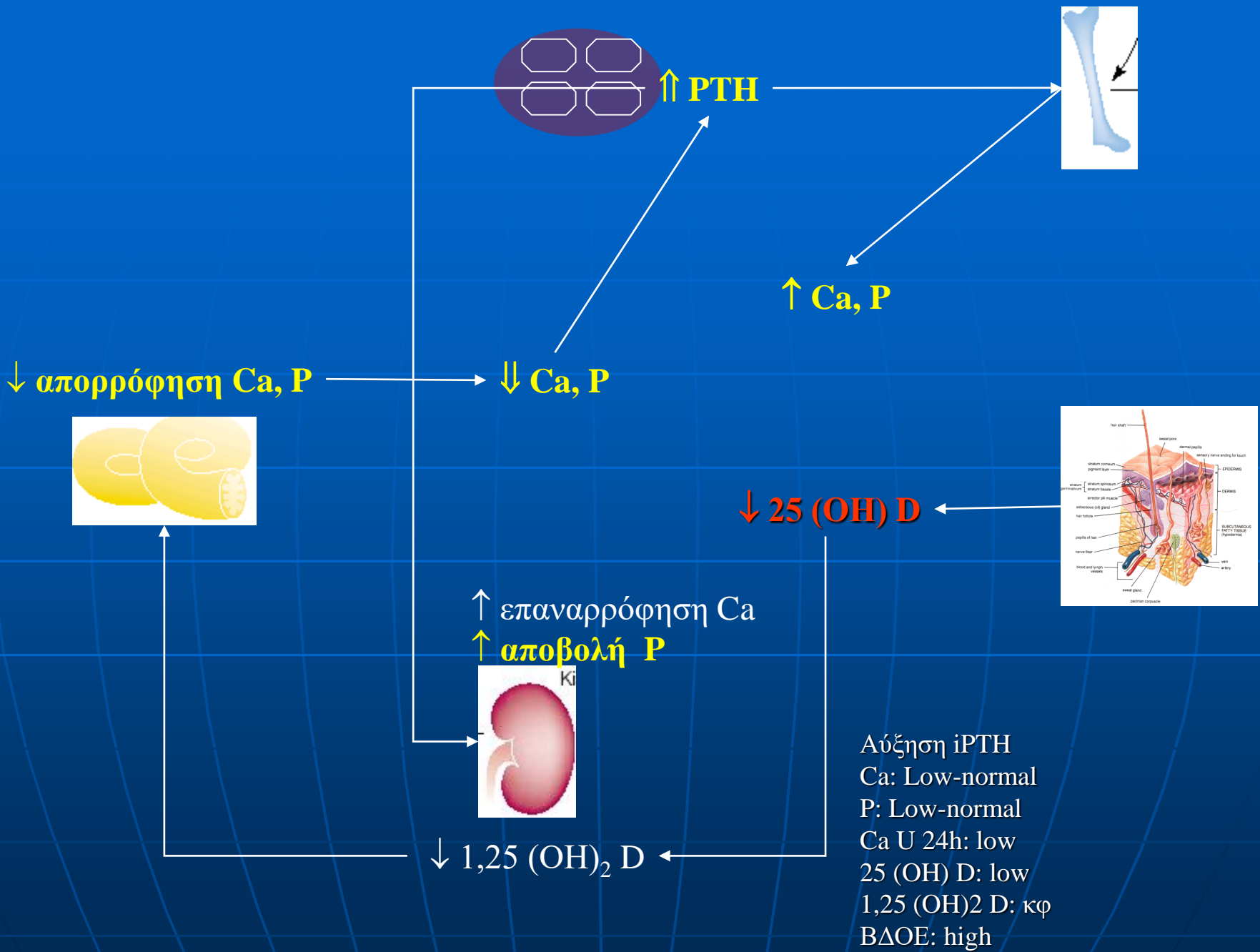
↓ Ca, P

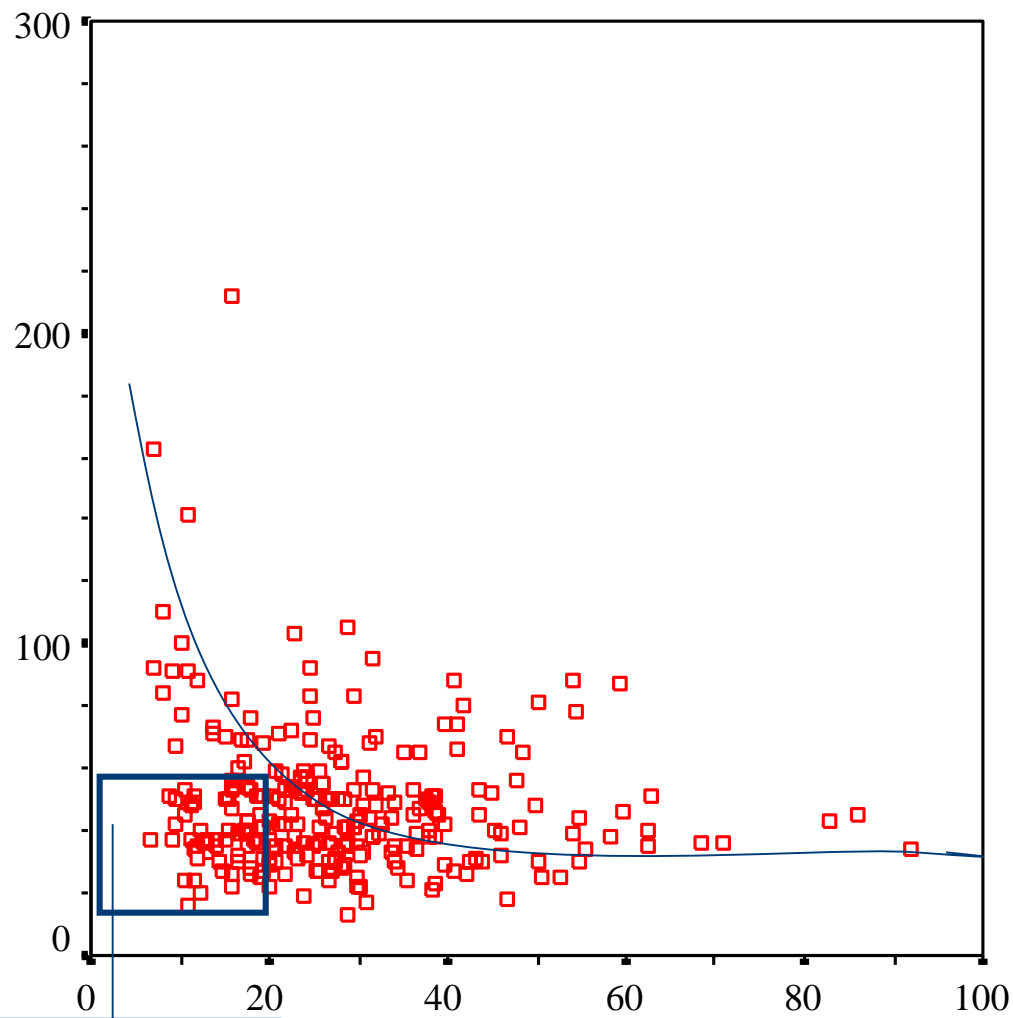
↓ απορρόφηση Ca, P → ↓ Ca, P - / ↑



↓ 1, 25 (OH)2 D
↓ επαναρρόφηση Ca
↓ αποβολή P

iPTH: low
Ca: Low
P: high-normal
Ca U 24h: normal-high
25 (OH) D: κφ
1,25 (OH)2 D: low
ΒΔΟΕ: low





- Λειτουργικός υποπαραθυρεοειδισμός
 - Πρόσληψη ασβεστίου
 - Υπομαγνησισαιμία
- Διάρκεια υποβιταμίνωσης
- VDR polymorphisms

25 (OH)D (ng/ml)

Figure 1. Seasonal Variation in Serum 25-Hydroxyvitamin D by Supplemental Vitamin D Intake

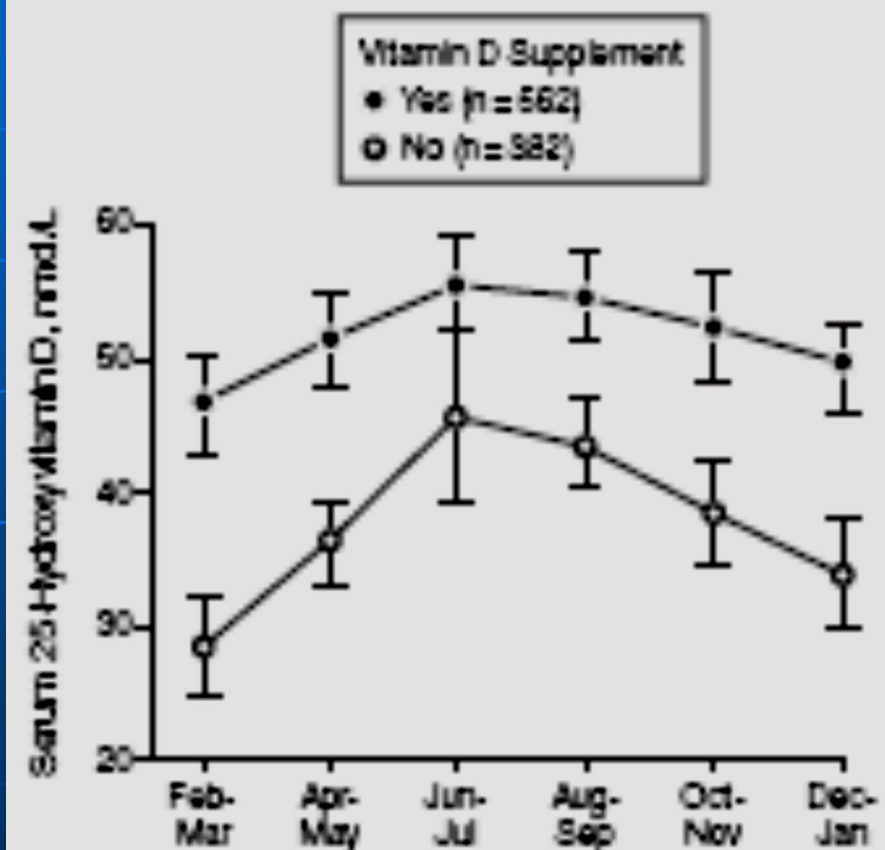
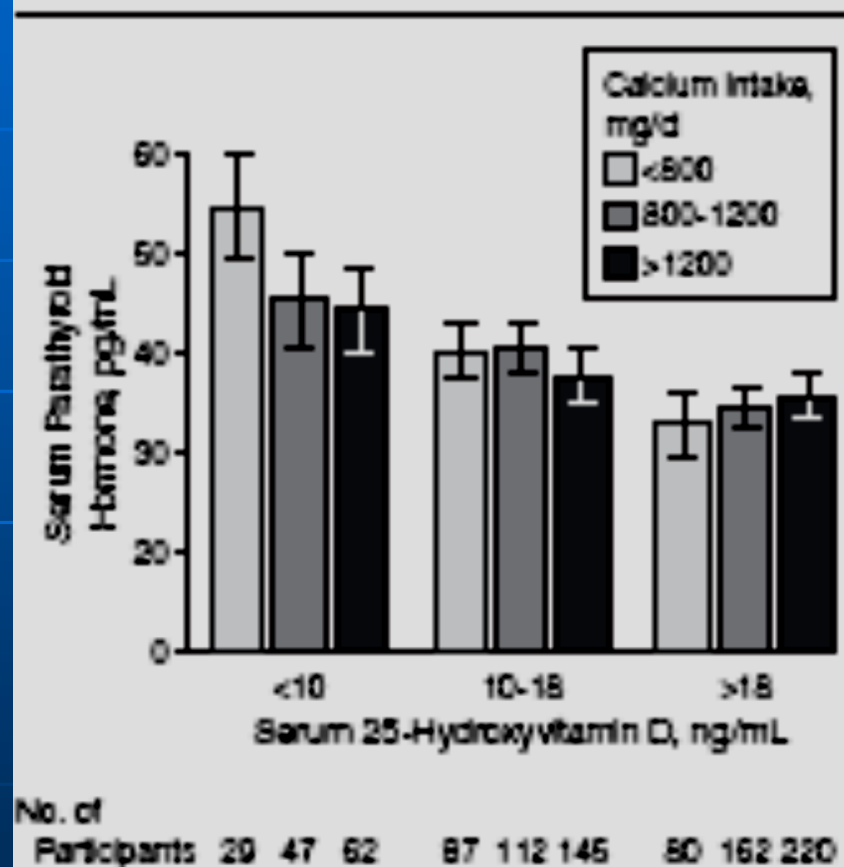


Figure 2. Adjusted Mean Serum Parathyroid Hormone Values According to Serum 25-Hydroxyvitamin D Values and Calcium Intake



Δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός στη ΧΝΝ

- Υπερφωσφοραιμία
 - Υποασβεστιαμία
 - Μείωση καλσιτριόλης
 - Άμεση δράση του φωσφόρου
- Μείωση της καλσιτριόλης
 - Μείωση της νεφρικής μάζας
 - Οξέωση
 - Αντίσταση στην PTH
 - FGF23
- Διαταραχή παραθυρεοειδικής λειτουργίας
 - Μετατόπιση καμπύλης πάνω και AP
 - Μείωση έκφρασης VDR
 - Μείωση έκφρασης CasR
- Αντίσταση στη δράση της PTH

ΔΔ υποασβεστιαμίας

	Cr	P	PTH	25 D	1,25 D	Mg	ΑΦ
Υποπαραθυρεοειδισμός	Κφ	↑	↓	κφ	↓	κφ	Κφ
Ψευδοϋποπαραθυρεοειδ	Κφ	↑	↑	κφ	↓	κφ	Κφ
Οστεομαλακία/Ραχίτιδα	Κφ	↓	↑	↓	↓	κφ	↑
ΧΝΑ	↑	↑	↑	↓ - κφ	↓	κφ	↑
ΥποMg	Κφ	κφ	↓	κφ	↓	↓	Κφ
↑ Οστική μετάλλωση	κφ	↓	↑-κφ	κφ	Κφ - ↑	↑	↑

Ενδοκυττάριος P

P: Αποτελεί το κύριο ενδοκυττάριο ανιόν, η συγκέντρωσή του είναι μισή από αυτήν του εξωκυττάριου υγρού

Λειτουργίες:

- Συμμετέχει στην δομή των μεμβρανών,
- σε ενζυμικές δραστηριότητες
- είναι πηγή απόδοσης ενέργειας (ATP)
- συμμετέχει στην λειτουργία των μυών και την μεταφορά νευρικών ερεθισμάτων,
- δρα ως ρυθμιστικό διάλυμα

Εξωκυττάριος P

- Λαμβάνει μέρος στους μηχανισμούς πήξης, στην χημειοταξία και την φαγοκύτωση
- Διατήρηση επαρκούς συγκέντρωσης P στο πλάσμα για την σωστή μετάλλωση του οστού
- Δρα ως ρυθμιστικό διάλυμα

Μορφή κυκλοφορίας Φωσφόρου στο εξωκυττάριο υγρό

Συνολικό: 550 mg Συγκέντρωση:
2,5- 4,5mg/dl
0,8-1,44 mmol/L

Ρύθμιση
δραστηριότητας 1α-
υδροξυλάσης

30 % ανόργανος

- 15 % δεσμευμένος με πρωτεΐνες
- 85 % ως φωσφορικό ανιόν (HPO_4^{2-} ή H_2PO_4^-) ή συνδεδεμένος με Na, Mg, Ca

Η συγκέντρωση στο πλάσμα ποικίλει σε διάφορες καταστάσεις

- ώρα ημέρας (peak στον ύπνο)
- ηλικία (παιδιά- έφηβοι, έως 6-7 mg/dl)
- εποχή (καλοκαίρι ↑, χειμώνας ↓)
- δίαιτα (γεύματα πλούσια σε υδατάνθρακες ↓)
- pH (αναπνευστική αλκάλωση ↓, μεταβολική οξέωση ↑)
- συγκέντρωση στο ορρό > πλάσμα
- η αιμόλυση προκαλεί ψευδή ↑ P

Table 1. Type II Na/Pi cotransporters

	Type IIa	Type IIb	Type IIc
SLC	SLC34a1	SLC34a2	SLC34a3
Gene locus	human (5), rat (17), mouse (13)	human (4), rat (14), mouse (5)	human (9), rat (3), mouse (2)
Amino acid residues	~640	~690	~601
TMD	8	8	8
Function (<i>Xenopus</i> oocytes)	Na ⁺ -dependent Pi transport (electrogenic)	Na ⁺ -dependent Pi transport (electrogenic)	Na ⁺ -dependent Pi transport (neutral)
Predominant substrates	Pi	Pi	Pi
K _m (Pi)	0.1~0.2 mM	0.05 M	0.1~0.2 mM
K _m (Na ⁺)	50~70 mM	33 mM	50 mM
Na ⁺ /Pi coupling	3	3	2
pH dependent	pH 5.5 < pH7.5	pH 5.5 > pH 7.5	pH 5.5 < pH 7.5
Tissue distribution	kidney	intestine, lung	kidney
Major regulator	PTH, dietary Pi, 1,25-(OH) ₂ D ₃ , FGF23	dietary Pi, 1,25-(OH) ₂ D ₃ , estrogen	PTH, dietary Pi, FGF23

Νεφρός και P

- (+) υπερφωσφοραιμία
- (-) υποφωσφοραιμία
- (-) ↓ GFR

- (-) PTH
- (+) διαίτα πτωχή σε P

Διήθηση 7000 mg P/day (μη δεσμευμένος με πρωτεΐνες X GFR)
85 % P πλάσματος

80-90 %
6000 mg

5 %
100 mg

Ρύθμιση επαναρρόφησης

Ca

- (-) χρόνια αύξηση Ca
- (+) χρόνια μείωση

Οξεοβασική ισορροπία

- (-) οξεία αλκάλωση
- (-) χρόνια οξέωση
- (+) χρόνια αλκάλωση

Διουρητικά

- (-) διουρητικά της αγκύλης
- (-) θειαζιδικά

Ορμόνες

- (+) Ινσουλίνη
- (+) GH, IGF1
- (-) γλυκοκορτικοειδή
- (-) ? καλσιτονίνη

5-20 %
900 MG

Η απορρόφηση γίνεται ενεργητικά μέσω του συν-μεταφορέα Na-P και χαρακτηρίζεται από μέγιστο όριο μεταφοράς (TmP)

- (-) PTH
- (-) PTHrp
- (-) 1,25(OH)D3
- (-) υπερφωσφοραιμία
- (+) διαίτα πτωχή σε P
- (-) ↑ εξωκυττάριου όγκου

Table 1. Factors affecting phosphate reabsorption in the proximal nephron (11)

Factors That Decrease P_i Reabsorption

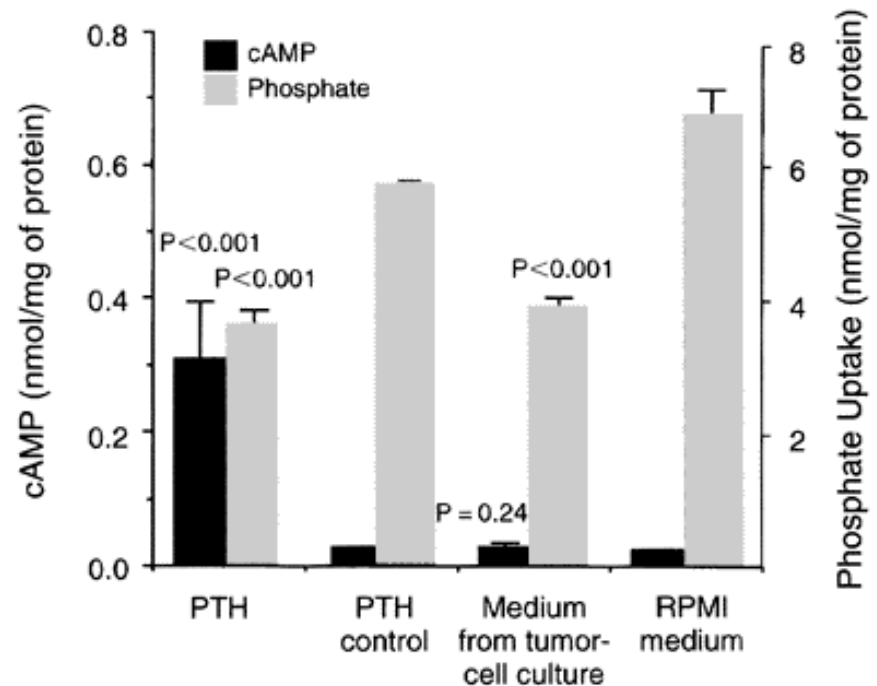
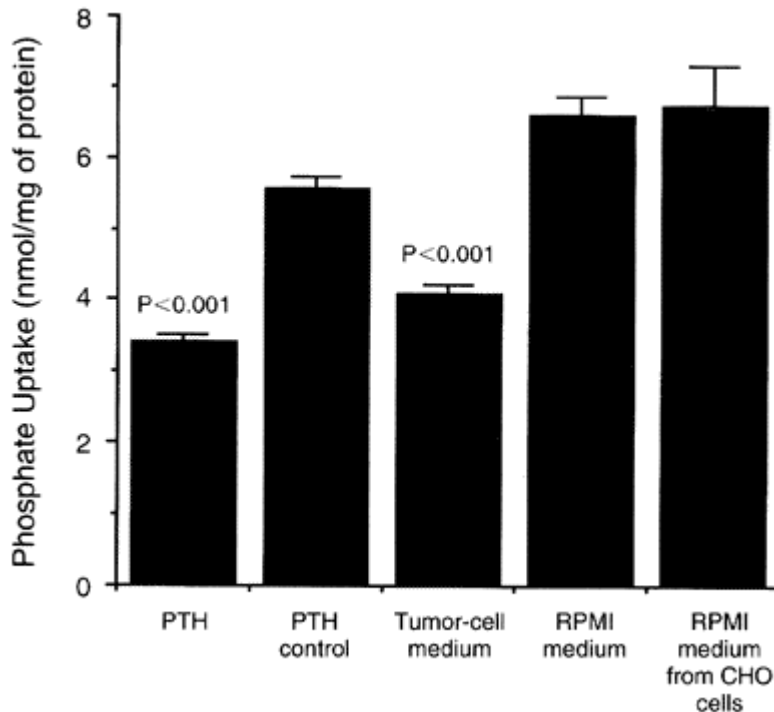
Increased phosphate intake
Parathyroid hormone/cAMP
Volume expansion
Hypercalcemia
Carbonic anhydrase inhibitors
Acid-base disturbances
Hypercapnia
Dopamine
FGF-23, sFRP-4, MEPE, FGF-7

Factors That Increase P_i Reabsorption

Phosphate depletion
Parathyroidectomy
Volume contraction
Hypocalcemia
1 α ,25(OH) $_2$ D $_3$
Growth hormone
Hypocapnia
Serotonin

Inhibition of Renal Phosphate Transport by a Tumor Product in a Patient with Oncogenic Osteomalacia

Qiang Cai, Stephen F. Hodgson, Pai C. Kao, Vanda A. Lennon, George G. Klee, Alan R. Zinsmeister, and Rajiv Kumar



PERSPECTIVE

Tumor-induced Osteomalacia and the Regulation of Phosphate Homeostasis

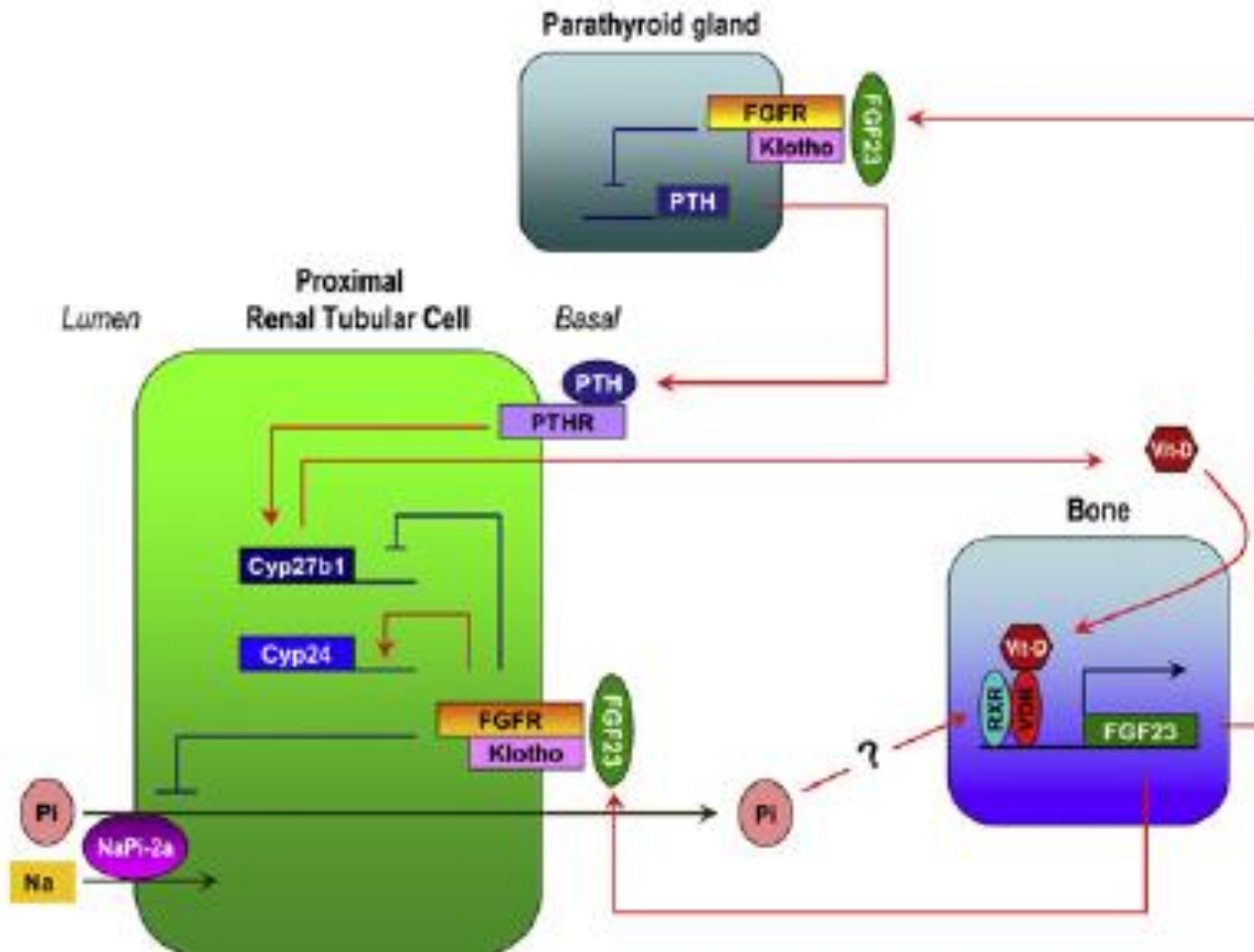
R. KUMAR

Departments of Medicine, Biochemistry, and Molecular Biology, Mayo Clinic and Foundation, Rochester, Minnesota, USA

- inhibit renal phosphate transport in vivo and in vitro;
- inhibit the formation of 1,25(OH)₂D₃ in vivo and in vitro;
- be expressed in tumor tissues responsible for the syndrome;
- concentrations of “phosphatonin” should be elevated in the serum of patients with tumor-induced osteomalacia (and perhaps XLH);
- concentrations of “phosphatonin” should diminish upon removal of the tumor and cure of the syndrome; and
- urinary cAMP excretion should be normal.

FGF23

- Πρωτεΐνη 32 Kd- 251 αμινοξέα
- Το υπεύθυνο γονίδιο εδράζεται στο χρωμόσωμα 12p13
- Δρά δια των υποδοχέων FGFR1c,3c,4c μόνο σε παρουσία της Klotho
- Το N-άκρο υπεύθυνο για τη σύνδεση με τον υποδοχέα και το C-άκρο υπεύθυνο για τη σύνδεση με την klotho
- Εκφράζεται στα οστεοκύτταρα, pericyte-like cells γύρω από τους φλεβώδεις κόλπους στο μυελό των οστών, στο μέσο-πλάγιο θαλαμικό πυρήνα, στο θύμο και στους λεμφαδένες
- Klotho: Διαμεμβρανική πρωτεΐνη, χρωμόσωμα 13q12, 130-kDa-1014 αμινοξέα
- Klotho εκφράζεται στους παραθυρεοειδείς, νεφρό, όρχι, ωοθήκη, εγκέφαλο, υπόφυση, επενδυματικά κύτταρα του χοριοειδούς πλέγματος.
- Secreted klotho (δραστηριότητα γλυκοσιδάσης)
 - Membrane bound klotho (KL1, KL2: εξωκυττάριο και διαμεμβρανικό τμήμα)- cut-mKL
 - KL1 (alternative splicing exon3- μόνο το εξωκυττάριο τμήμα)



Υπερφωσφοραιμία

- $P > 5 \text{ mg/dl}$ (ενήλικες) και $> 6 \text{ mg/dl}$ (παιδιά)
- Μηχανισμός
 - Αυξημένη πρόσληψη
 - Μειωμένη αποβολή
 - Μετακίνηση από τον ενδοκυττάριο στον εξωκυττάριο χώρο

Υπερφωσφοραιμία

- Μειωμένη απέκκριση
 - Νεφρική ανεπάρκεια
 - Υποπαραθυρεοειδισμός
 - Ψευδοποπαραθυρεοειδισμός
 - Μεγαλακρία
 - Υπερθυρεοειδισμός
 - Tumoral calcinosis
- Μετακίνηση στον εξωκυττάριο χώρο
 - Τραύματα
 - Υπερπυρεξία
 - Κεραυνοβόλος ηπατίτιδα
 - Πολυκυτταραιμία
 - Αιμολυτική αναιμία
 - Ραβδομύλυση
 - Σύνδρομο λύσης όγκου
 - Οξέωση
- Αυξημένη γαστρεντερική απορρόφηση ή iv χορήγηση
 - Φωσφορούχα υπακτικά
 - Παρεντερική σίτιση
 - Υπερβιταμίνωση D

Κλινικές εκδηλώσεις υπερφωσφοραιμίας

- Οξεία: Υποασβεστιαιμία-Τετανία
- Χρόνια: Επασβεστώσεις μαλακών μορίων (αρτηρίες, δέρμα, περιαρθρικά μόρια και κερατοειδή) και β/παθή υπερπαραθυρεοειδισμό

Αντιμετώπιση

■ Οξεία

- Αντιμετώπιση υποκείμενης αιτίας
- Περιορισμός της πρόσληψης φωσφόρου
- Φωσφοροδεσμευτικά
- Πρόκληση φωσφατουρίας (ενυδάτωση, χορήγηση διτανθρακικών- επιδείνωση υποασβεστιαμίας, ακεταζολαμίδα)
- Χορήγηση γλυκόζης και ινσουλίνης
- Εξωνεφρική κάθαρση

Αντιμετώπιση

■ Χρόνια

- Διαιτητικός περιορισμός
- Φωσφοροδεσμευτικά

Υποφωσφοραιμία

- Μειωμένη εντερική απορρόφηση φωσφόρου
 - **Αλκοολισμός**, ένδεια βιταμίνης D, σύνδρομα δυσαπορρόφησης
- Αυξημένη νεφρική απώλεια φωσφόρου
 - πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός
 - κακοήθειες (μέσω αύξησης του PTHrρ, συνηθέστερα ο καρκίνος του μαστού)
 - σοληναριακές βλάβες (Fanconi syndrome, διάφορα φάρμακα:ακετοζολαμίδη, υψηλές δόσεις κορτιζόνης σισπλατίνη, βαριά μέταλλα κ.α.)
 - υποφωσφοραιμική ραχίτιδα
 - XLHR
 - ADHR
 - ARHR
 - Κληρονομική υποφωσφοραιμική ραχίτιδα με ασβεστιουρία
 - Πολυοστική ινώδης δυσπλασία
 - ιδιοπαθής υπερασβεστιουρία
 - **αρρυθμιστος Σακχαρώδης Διαβήτης** (λόγω της οσμωτικής διούρησης)
 - υπεραλδοστερονισμός
 - μετά από μεταμόσχευση νεφρού
- Αυξημένη είσοδος φωσφόρου εντός των κυττάρων
 - κατά την χορήγηση ινσουλίνης για την διόρθωση της κετοοξέωσης
 - **αναπνευστική αλκάλωση**
 - δηλητηρίαση με σαλικυλικά
 - Hungry bone syndrome
 - Θεραπεία κακοήθους αναιμίας
 - σηψαιμία από gram αρνητικά μικρόβια
 - οξεία λευχαιμία (λόγω ταχέως πολλαπλασιαζόμενων κυττάρων)
 - αυξημένη γλυκόλυση (μετά από χορήγηση ενδοφλέβια γλυκόζης - ενδοноσοκομειακοί ασθενείς)
 - μετεμφραγματικοί και πολυτραυματίες

Κλινική Εικόνα

- Οι κλινικές εκδηλώσεις εξαρτώνται από τη βαρύτητα και τη διάρκεια της υποφωσφοραιμίας
- ΚΝΣ (ευερεθιστότητα, ανυσηχία, παραισθησίες, δυσαρθρία, σύγχυση, κώμα)
- Καρδιαγγειακό: ΣΚΑ, υπόταση, μειωμένη απάντηση στα αγγειοσυσπαστικά
- Μυοσκελετικό: Κεντρομελική μυοπάθεια, αναπνευστική δυσχέρεια, ειλεός, ραβδομύλυση, ραχίτιδα-οστεομαλακία
- Αιμοποιητικό: Αιμολυτική αναιμία, θρομβοπενία, διαταραχές χημειοταξίας
- Νεφρός: Μείωση GFR

Αντιμετώπιση

- Αντιμετώπιση υποκείμενης αιτίας
- Ήπια: 2-2,5 mg/dl
- Μέτρια: 1-2 mg/dl
 - Αύξηση της πρόσληψης Per os (1lt γάλα-1 gr P)
- Σοβαρή: < 1 mg/dl
 - Αύξηση της πρόσληψης Per os (1lt γάλα-1 gr P)
 - IV 2.5 mg/Kg/6h – 12 mg/Kg/3h-500 ml saline 0.45% (κίνδυνος υπασβεστιαμίας, μεταναστευτικών επασβεστώσεων, υπερφωσφοραιμίας-ONA/XNA)

Table 1

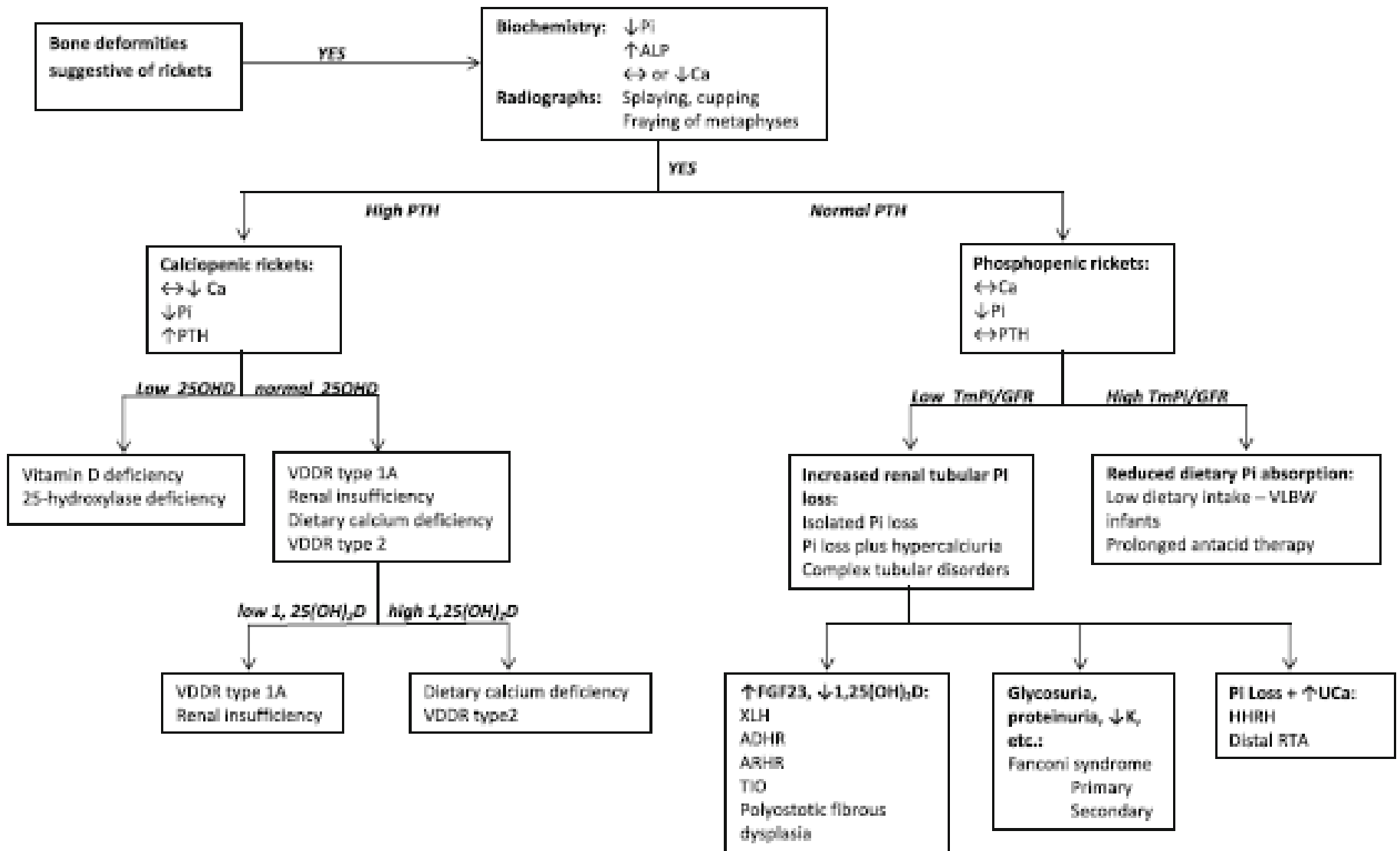
Classification of hypophosphatemic and hyperphosphatemic disorders

Clinical syndromes	Disease genes	Mechanisms
FGF23-dependent hypophosphatemic disorders		
Hereditary		
XLH	<i>PHEX</i>	Increased FGF23 production by osteocytes
ADHR	<i>FGF23</i>	Decreased FGF23 degradation
ARHR	<i>DMP1</i>	Increased production of FGF23 by osteocytes
OGD	<i>FGFR1</i>	Increased production of FGF23/end-organ gain of function?
Acquired/Sporadic		
HRH	<i>K1</i>	Gain-of-function end-organ responsiveness; direct actions of β -Klotho
McCune-Albright syndrome, polyostotic fibrous dysplasia	<i>GNAS1</i>	Increased FGF23 production by fibrous lesions in bone
Tumor-induced osteomalacia	Possibly <i>MEPE</i> and <i>sFRP4</i>	Increased FGF23 production by tumors
Epidermal nevus syndrome	<i>FGFR3</i>	Increased circulating FGF23 due to end-organ gain of function
Primary disorders of renal phosphate reabsorption		
Hereditary		
Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria	<i>SLC34A3</i>	Transporter defect leading to impaired renal tubular phosphate reabsorption and increased 1,25(OH) ₂ D production
Autosomal recessive pulmonary alveolar microlithiasis	<i>SLC34A2</i>	No hypophosphatemia
No human disease—causing mutation identified	<i>SLC34A1</i>	Transporter defect leading to impaired renal tubular phosphate reabsorption
X-linked recessive hypophosphatemic rickets	<i>CLCN5</i>	Defective endocytosis and redistribution of NaPi-II from the plasma membrane to intracellular vesicles; Fanconi-like proteinuria
Lowe oculocerebrorenal syndrome	<i>OCRL</i>	Defective phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate 5-phosphatase-mediated endocytosis of Npt2 and Fanconi-like proteinuria
No human disease—causing mutation identified	<i>NHERF1</i>	Aberrant Npt2 protein localization to internal sites in the renal proximal tubule cells
Hyperphosphatemic disorders		
Hereditary/acquired/sporadic		
Tumoral calcinosis	<i>GALNT3</i> , <i>FGF23</i> , <i>KLOTHO</i>	Decreased stability or production of FGF23 or end-organ resistance to FGF23 (loss of Klotho)

Διαταραχές μεταβολισμού του φωσφόρου

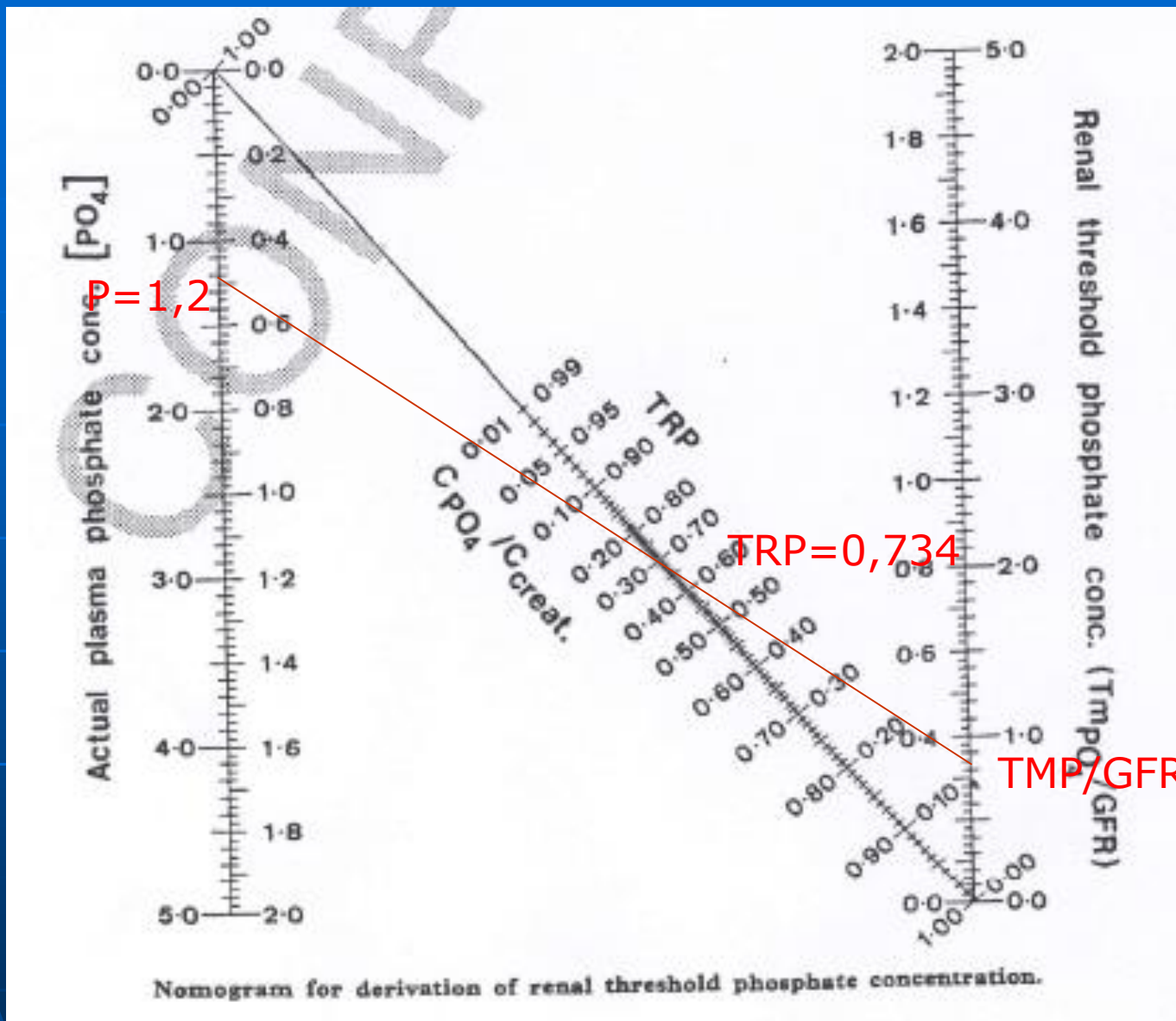
Table 2. Phosphate metabolism disorders

	X-linked hypophosphatemia	Autosomal dominant hypophosphatemic rickets	Oncogenic hypophosphatemic osteomalacia	Hyperphosphatemic familial tumoral calcinosis	Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria	Autosomal recessive hypophosphatemia	Hyperostosis-hyperphosphatemia syndrome
Mutated gene	phosphate-regulating gene with homologies to endopeptidases on the X chromosome (PHEX)	fibroblast growth factor 23 (FGF23)	-	FTC-1; polypeptide GalNAc transferase T3 (GALNT3) or FTC-2; FGF23	SLC34A3 (type IIc Na/Pi transporter)	dentin matrix protein 1 (DMP1)	GALNT3
Serum Pi	low	low	low	high	low	low	high
Serum Ca	normal	normal	normal	normal	normal/high	normal	normal
1,25-(OH) ₂ D ₃	normal	normal/low	normal/low	normal/high	normal/high	normal	normal/high
PTH	normal/high	normal	normal	normal	low	normal	normal
FGF23	normal/high	normal/high	high	C-terminal; high intact; low	low	high	C-terminal; high intact; low normal



Maximum tubular resorption of phosphorus factored for glomerular filtration rate (TmP/GFR).

- Αντικατοπτρίζει τη συγκέντρωση του φωσφόρου πάνω από την οποία ο περισσότερος φώσφορος αποβάλλεται και κάτω από την οποία ο περισσότερος φώσφορος επαναρροφάται
- Φυσιολογικά επί υποφωσφοραιμίας πρέπει να είναι υψηλό και επί υπερφωσφοραιμίας χαμηλό
- Φυσιολογικές τιμές 2,5-4,2 mg/dl
- Αρχικά υπολογίζεις το TRP: tubular reabsorption of phosphate = $1 - (uP * sCr) / (uCr * sP)$ (mg/dl).



tubular reabsorption of phosphate (TRP) = $1 - \frac{\text{urine phosphorus} \cdot \text{serum creatinine}}{\text{urine Creatinine} \cdot \text{serum phosphorus}}$ (all measured in milligrams per deciliter).

X-Linked hypophosphatemic Rickets

- Επιπολασμός: 1/20000
- Η βαρύτητα δεν τροποποιείται με τις γενεές
- Η νόσος παραμένει σε βαρύτητα και μετά την ενηλικίωση
- Η βαρύτητα ποικίλη ακόμα και σε άτομα τις ίδιας οικογένειας

Κλινική Εικόνα

- Κοντό ανάστημα
- Ραχίτιδα, με παραμορφώσεις στα κάτω άκρα
- Οστικά άλγη
- Ενθεσοπάθεια
- Οδοντικά αποστήματα
- Ανωμαλίες του κρανίου και σπονδυλική στένωση

Παρακλινικά ευρήματα

- Υποφωσφοραιμία
- Φωσφατουρία
- Μειωμένο TMP/GFR (maximal tubular reabsorption of phosphate per GFR) [φτ=2,5-4,2 mg/dl]
- Ca: κφ
- iPTH: φυσιολογικά - υψηλά
- 25 (OH)D: φυσιολογικά
- 1,25 (OH)₂ D: ανάρμοστα φυσιολογικά
- FGF-23 : συνήθως αυξημένο

Tumor Induced Osteomalacia (TIO)

- 1η περιγραφή 1959 από Prader
- Σπάνια νοσολογική οντότητα
- Εκδήλωση κατά κανόνα σε ενηλίκους
- Βραδεία εγκατάσταση με κόπωση, εγγύς μυϊκή αδυναμία και οστικά άλγη
- Συχνή εμφάνιση καταγμάτων

ΤΙΟ

- Υποφωσφοραιμία
- ↓ TMP/GFR
- 1,25 (OH)₂ D₃: φυσιολογική ή ελαττωμένη
- Ca: φυσιολογική ή ελαττωμένη
- PTH: φυσιολογική ή αυξημένη
- Γλυκινουρία-Γλυκοζουρία

Αιτιολογία ΤΙΟ

- Συνήθως μικροί καλοήθεις μεσεγχυματικοί όγκοι (αιμαγγειοπερικύττωμα, οδοντογενείς όγκοι γνάθου, ινώματα, αγγειοσαρκώματα)
- Καρκίνος μαστού, προστάτη, μικροκυτταρικό καρκίνωμα, μύωμα, αγγειοίνωμα, σκληρυντικό αιμαγγείωμα, ασβεστοποιοί μεσεγχυματικοί όγκοι, οστεοβλάστωμα, πολλαπλούν μυέλωμα, ΧΛΛ