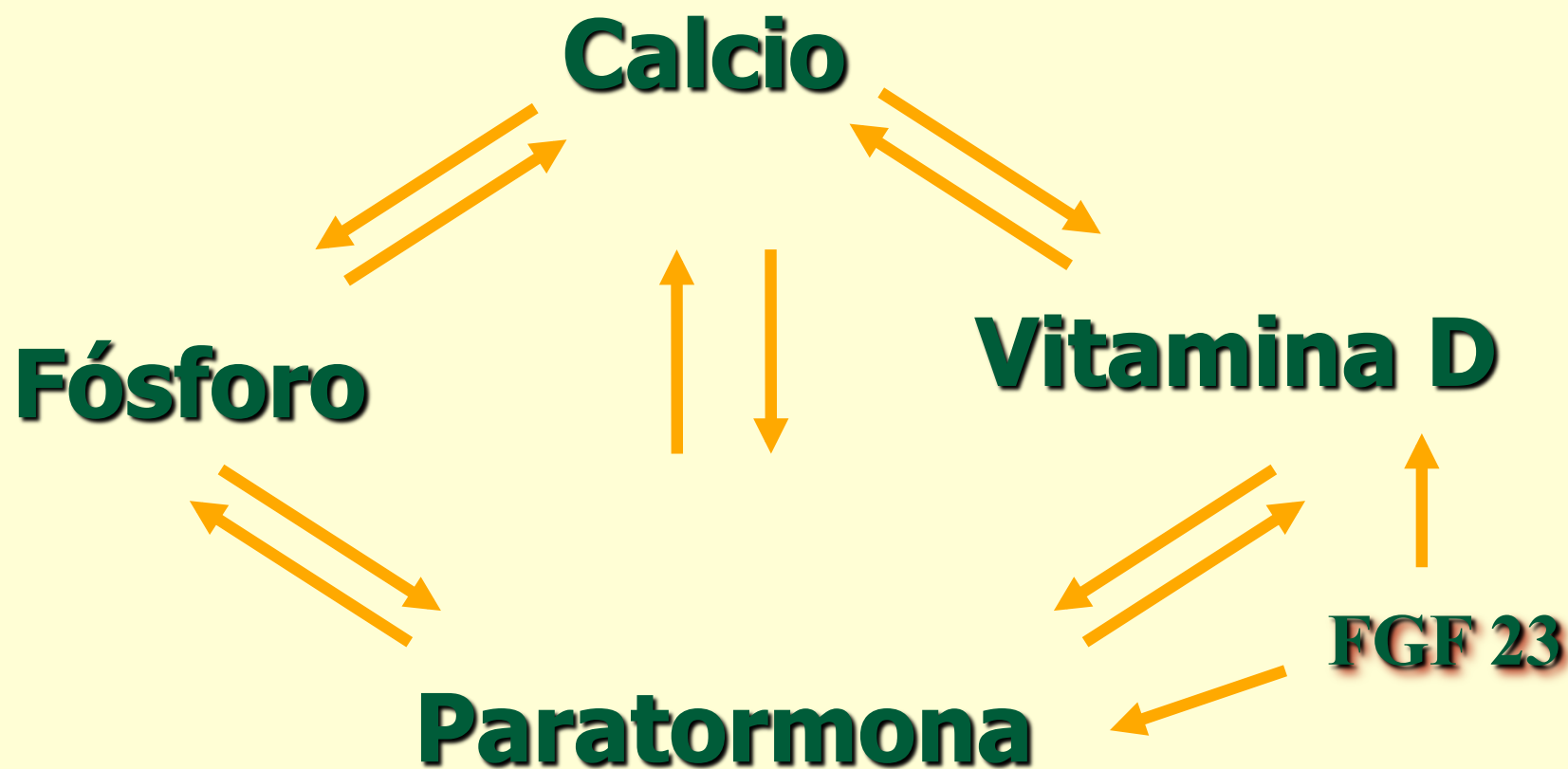


- **Fisiología del Metabolismo fosfocalcico**

- **Calcificación vascular**

Relación entre nutrientes y hormonas involucrados en el metabolismo óseo



Metabolismo Normal

Cálcio

Distribución

99% - Hueso, unido a fosfatos: Cristales de hidroxapatita

1% - Dientes, tejidos blandos y espacio extracelular

Representa 1Kg de peso en un individuo de **70 Kg**

Funciones

Manutención de la estructura ósea y de los dientes

Transmisión de impulsos nerviosos

Manutención de la presión sanguínea

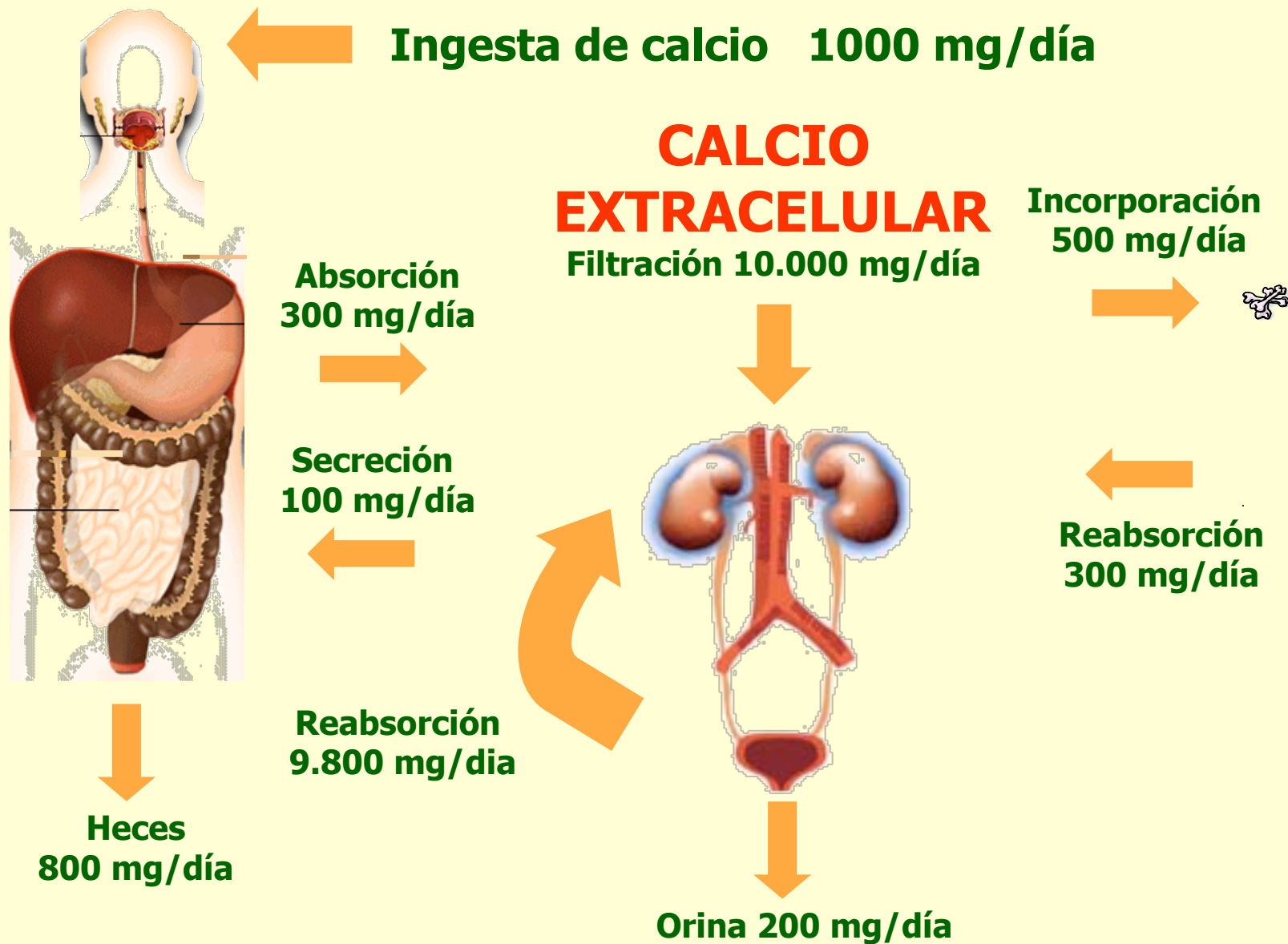
Contracción muscular

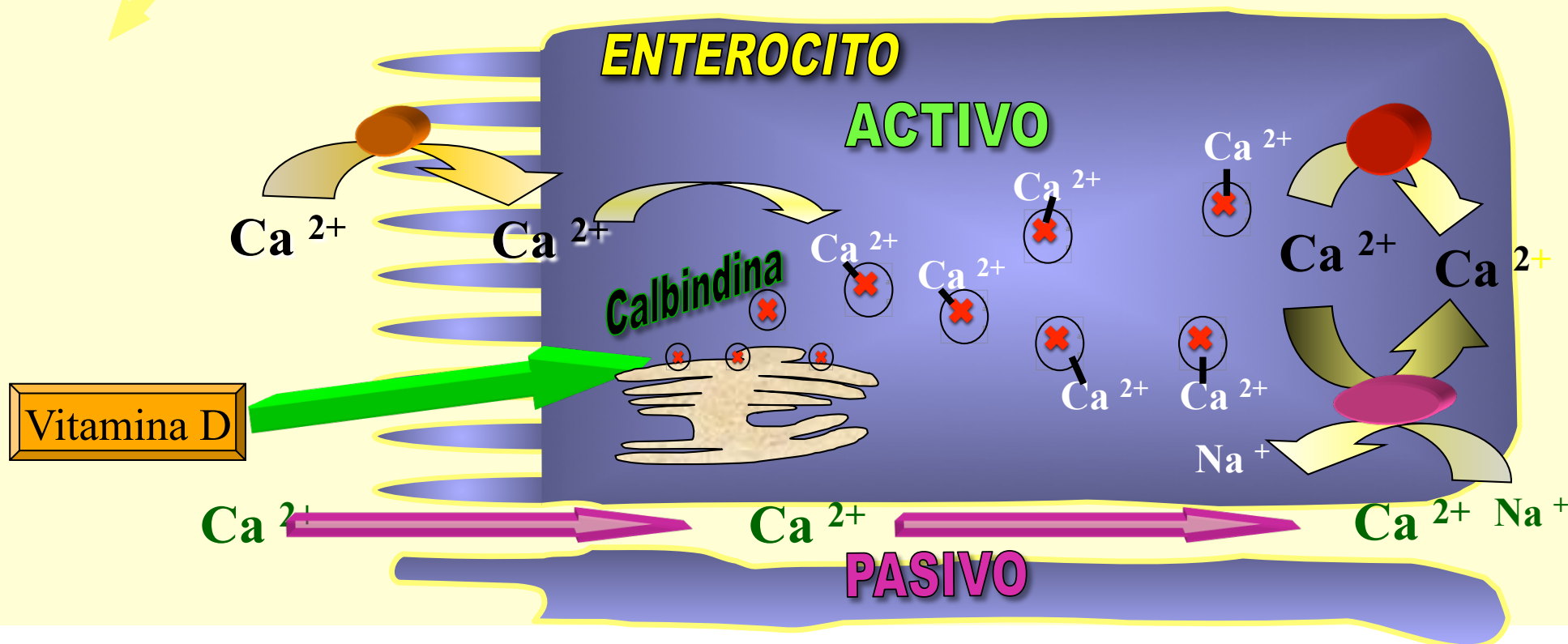
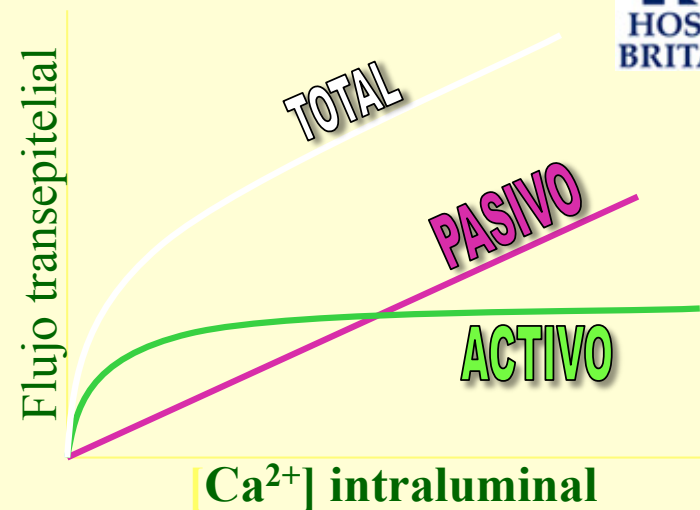
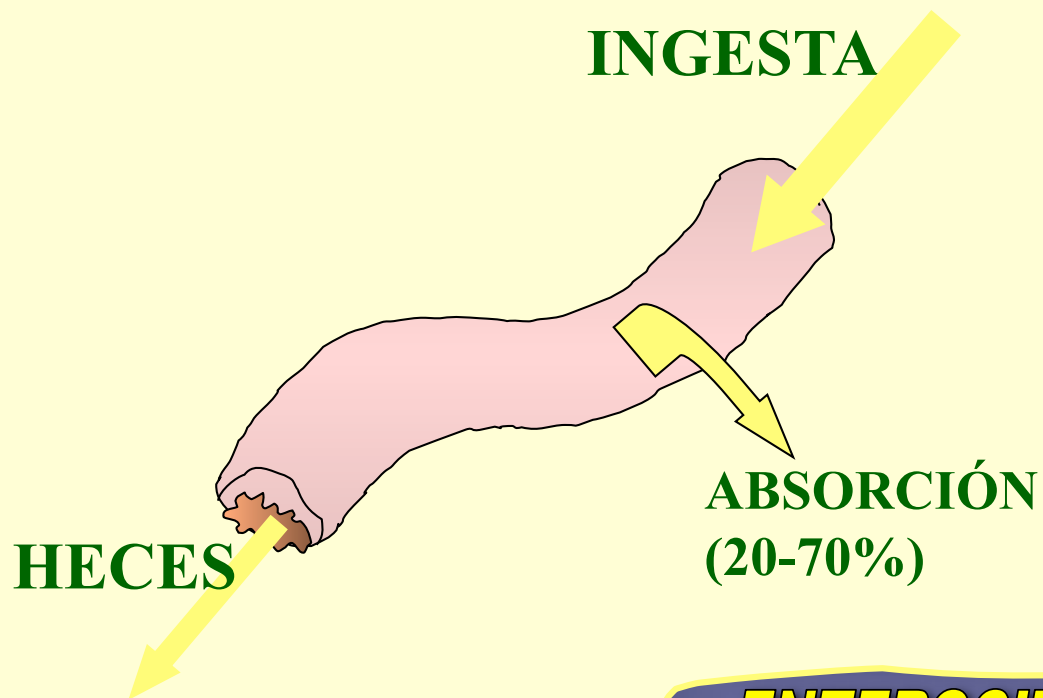
Coagulación sanguínea

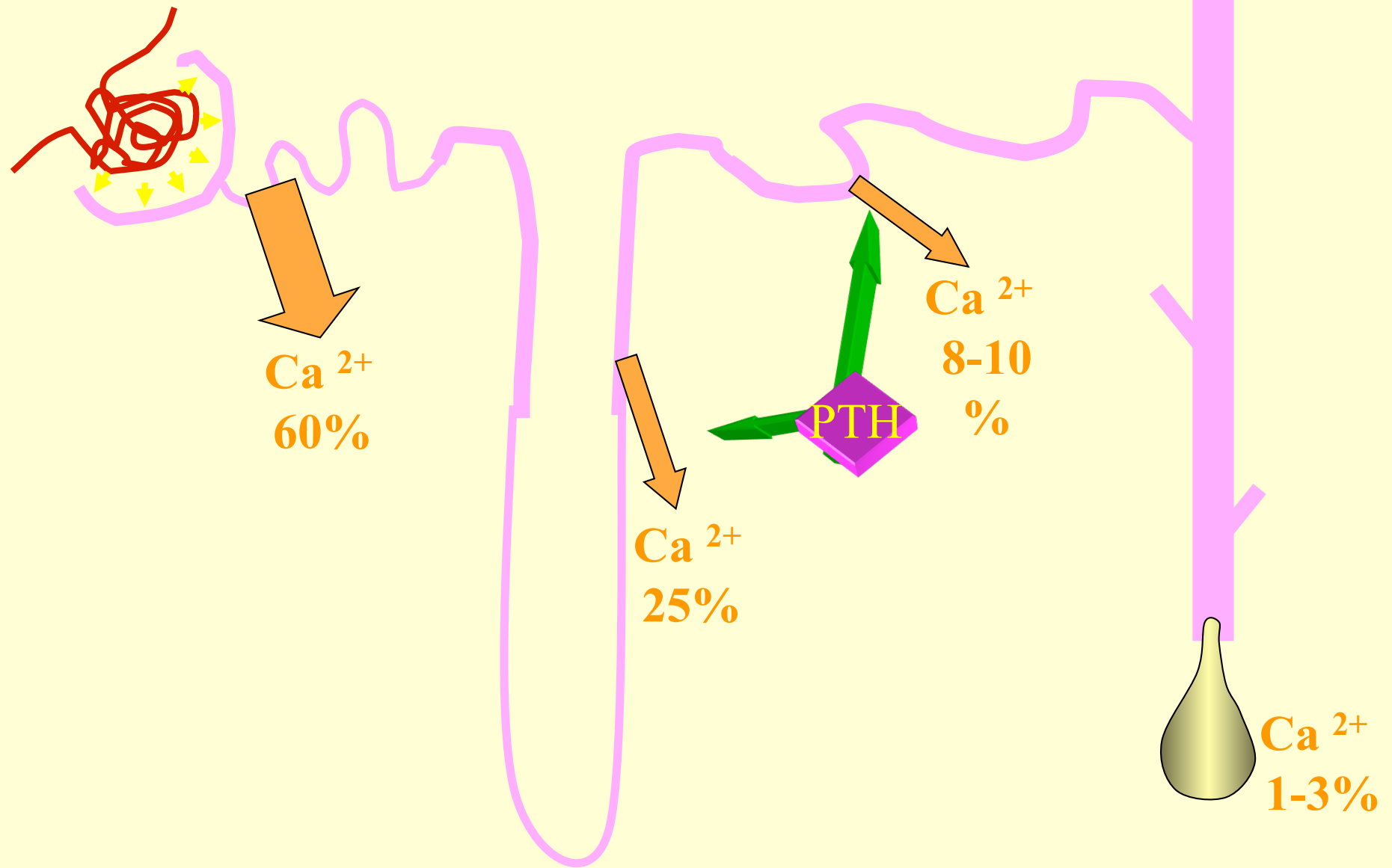
Valores séricos en individuos sanos

Calcio total = 8,8 a 10,6 mg/dl Calcio iónico = 1,11 a 1,40 mmol/l

Balance de Calcio







Absorción de Calcio Renal

TCP 60%

90% en forma paracelular

10% transcelular

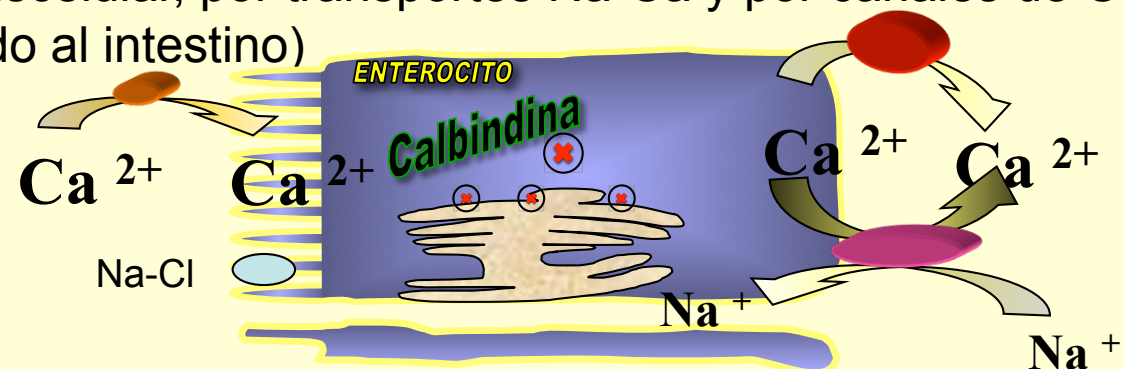
Asas henle 25%

50% transcelular

50% en forma paracelular. La fuerza impulsora es el voltaje positivo q tiene la luz a traves de la salida del potasio secundario a la bomba Na K 2 cl.

TCD 8%

100% de la absorción es transcelular, por transportes Na-Ca y por canales de Ca voltaje dependientes (parecido al intestino)



Fósforo

Distribución

85% - Esqueleto y dientes

14% - Intracelular (tejidos blandos)

1% - Fluido extracelular

Representa **700g** del peso corporal

Funciones

Manutención de la estructura ósea y de los dientes

Equilibrio ácido básico

DNA y RNA

Energía

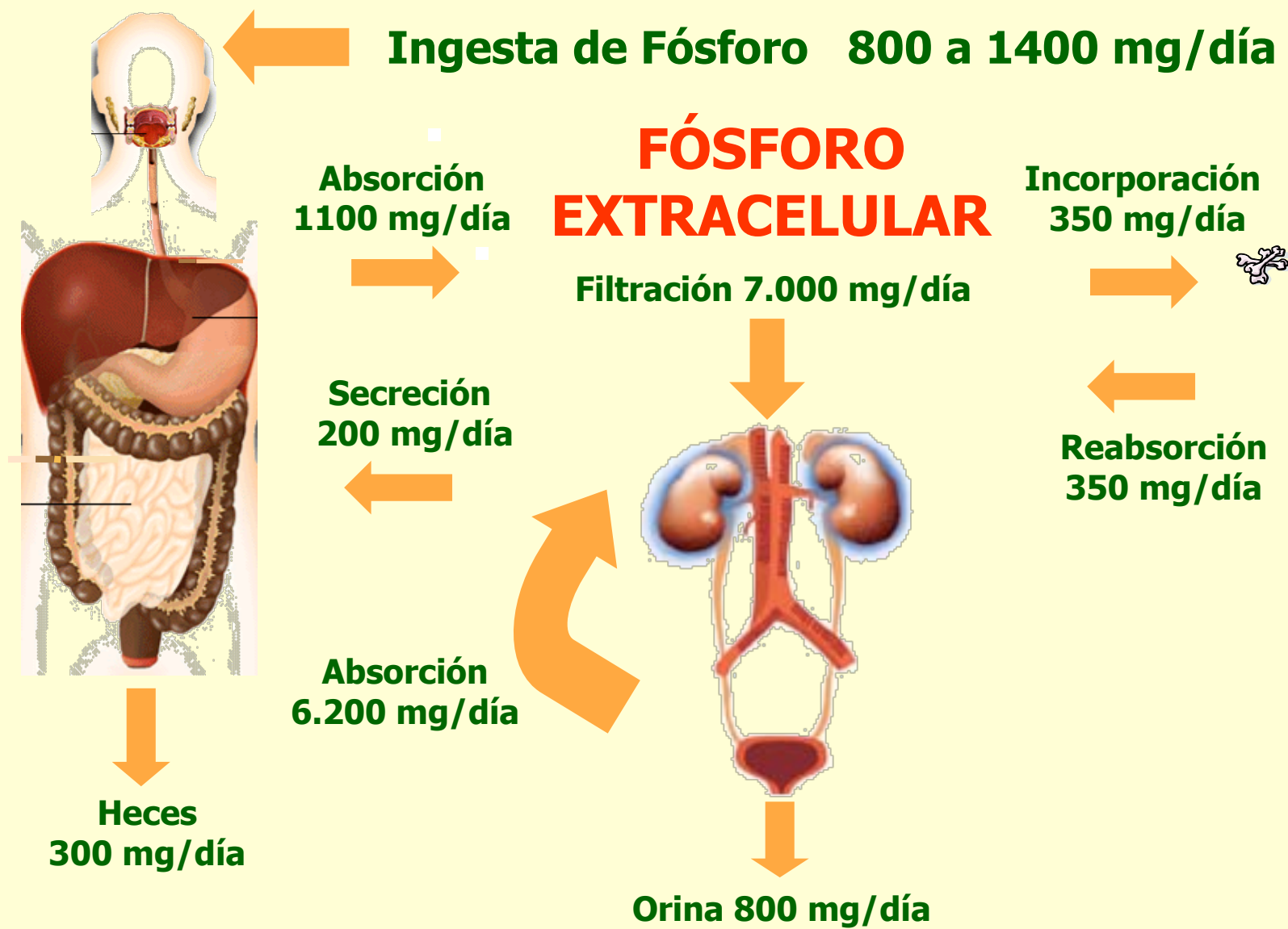
Membrana celular

El Fósforo inorgánico tiene importancia clínica

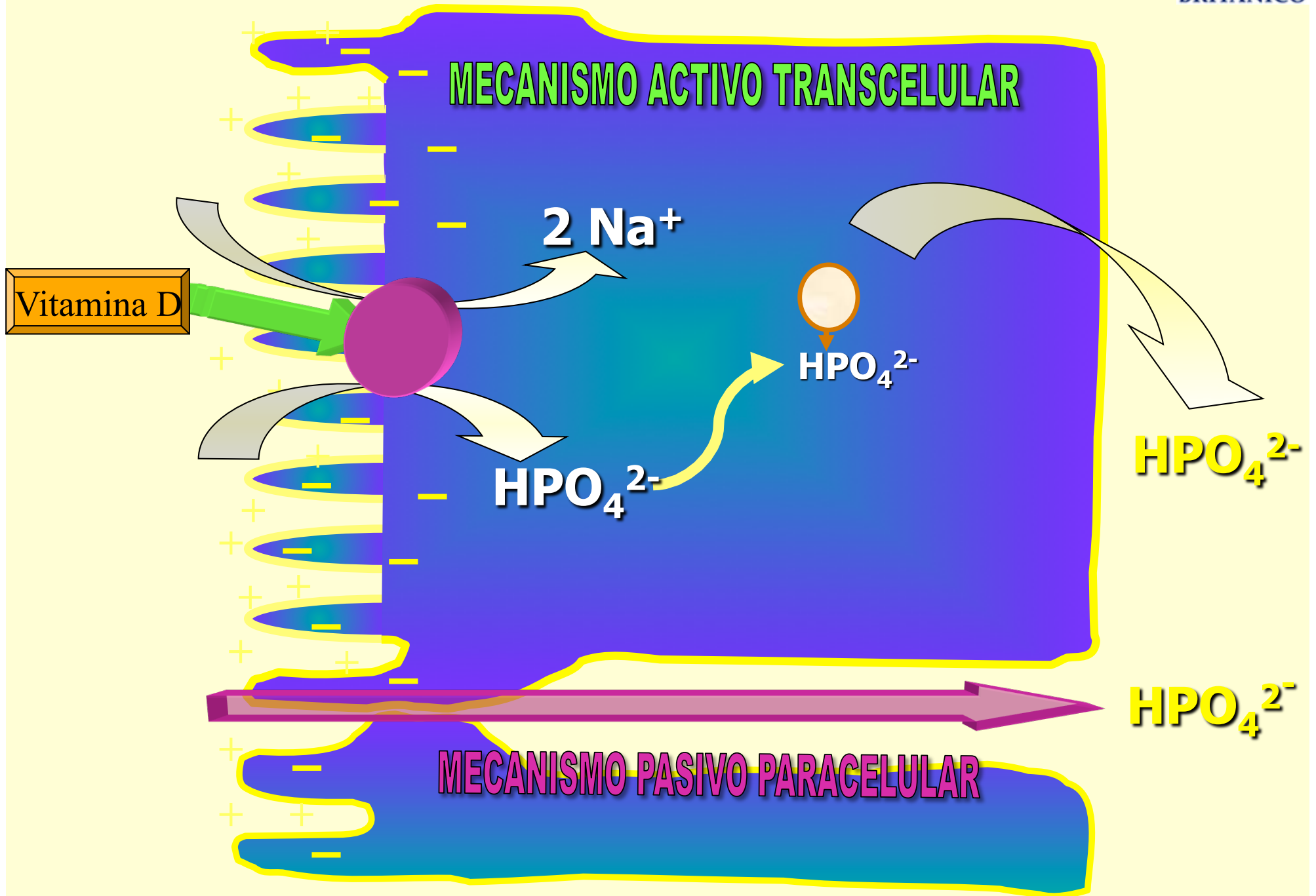
Valores séricos

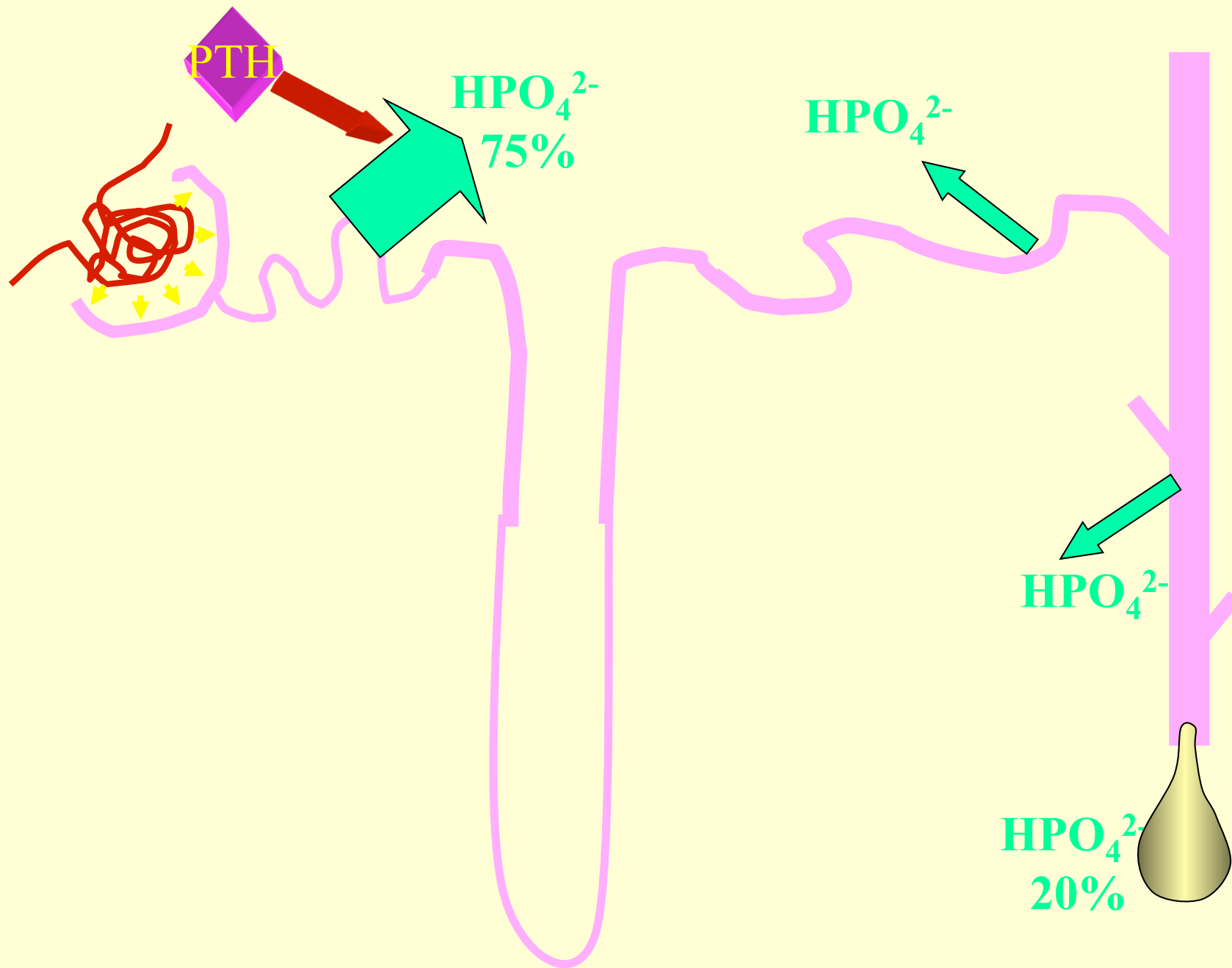
Valores séricos en ayunas = 3,0 a 4,5 mg/dl

Balance de Fósforo



Absorción intestinal de fósforo





Vitamina D: 1,25 dihidroxi D3

Función principal

Mantener las concentraciones intra y extracelulares de calcio y fósforo

Acciones

Intestino

Absorción intestinal de Ca y P

Hueso

Provisión de Ca y P para la mineralización

Otras funciones

Inmunológica y antiproliferativa en varios tejidos, y células

Vitamina D

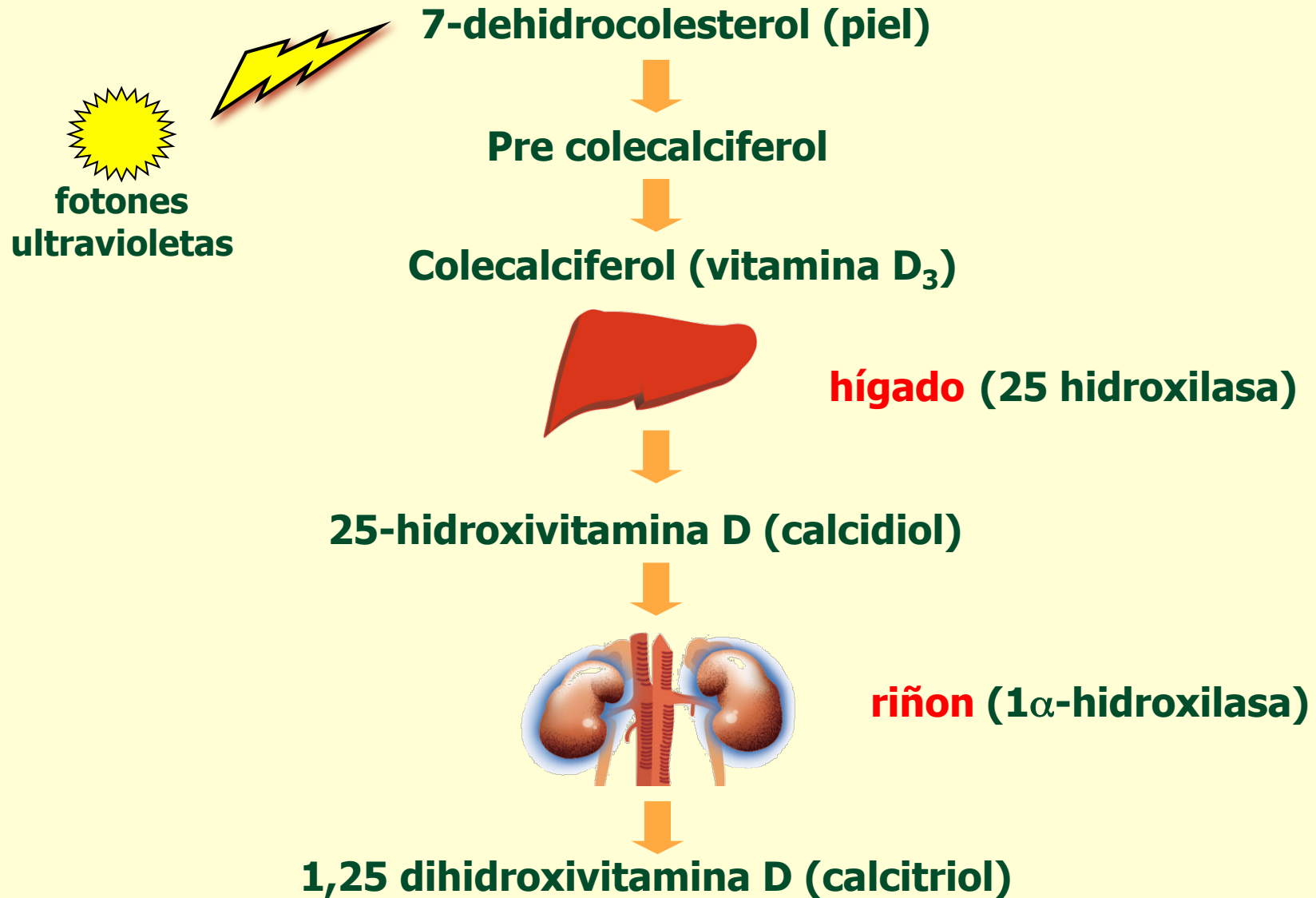
Piel → **A través del sol:
es la principal fuente**

Dietética

pocos alimentos → - aceite de hígado de pescado
- grasa de pescado
- alimentos fortificados



Vitamina D



Sobre el hueso:

- $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ estimula la mineralización ósea.
- Sobre los osteoblastos actúa favoreciendo la síntesis de osteoclastina e incrementando la actividad de los receptores para factores de crecimiento.
- Induce la liberación de osteoclastos un factor estimulador producido por los osteoblastos.
- Estimulador de la reabsorción ósea.

Sobre Riñón:

- Autorregulación, a través de la $25(\text{OH})\text{D}_3$ - 1α -hidroxilasa

Sobre el Intestino:

- Estimula la absorción intestinal de calcio y fosfato.
- Acción mediada por una proteína ligadora de calcio, calbindina D.

Calcitriol y PTH

- Células principales de la paratiroides posee receptores para 1,25 (OH) 2D3, los niveles elevados inhibe síntesis PTH

Otras acciones:

- Diferenciaciones de los células hematopoyéticas.
- Estimula maduración células de la epidermis.
- Inhibe crecimiento de algunos tumores.

Distribución del receptor de Vitamina D

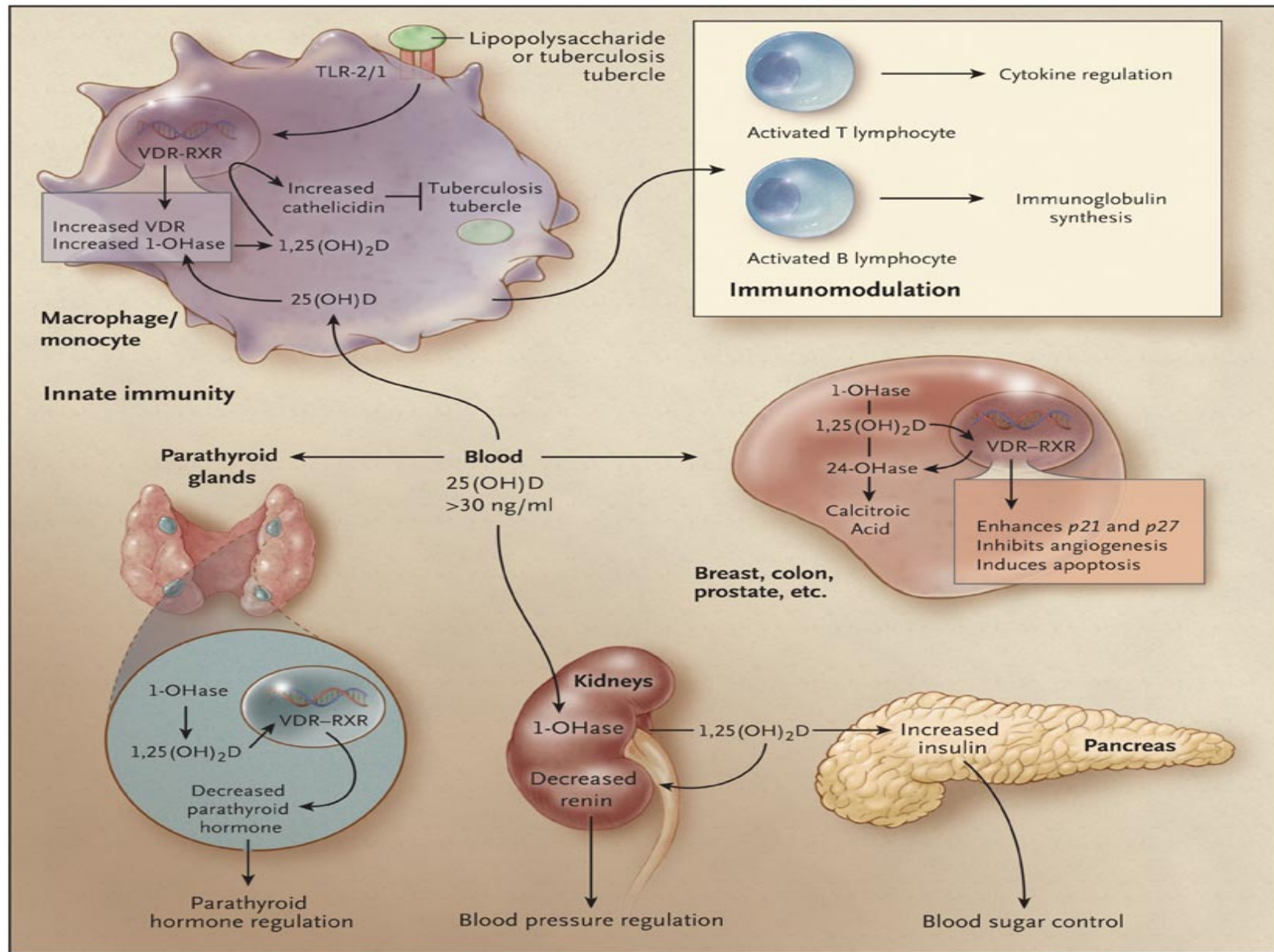
System	Tissue
Endocrine	Parathyroid, pancreatic B cells, thyroid C cells
Cardiovascular	Arterial smooth muscle cells, cardiac myocytes
Musculoskeletal	Osteoblasts, chondrocytes, striated muscle
Gastrointestinal	Esophagus, stomach, intestine
Hepatic	Liver parenchymal cells
Renal	Tubules, JG apparatus (renin), podocytes
Reproductive	Testis, ovary, uterus
Immune	T cells, B cells, bone marrow, thymus
Respiratory	Lung alveolar cells
Epidermis	Keratinocytes, hair follicles
Central nervous system	Brain neurons

Proteínas Reguladas por la Vitamina D

Downregulated	Upregulated
PTH (p)	Osteopontin (o)
Cbfa1 (o)	Matrix gla protein (o)
BMP-2 (k,o)	RANK-L (o)
Bone sialoprotein (o)	Calbindin (i, k)
Type I collagen (o)	Type IV collagen (k)
IFN- γ , IL-1 β , -2, -6, -12(l, s)	IL-10, IL-4 (l)
GM-CSF (l)	Megalin (k)
TNF- α , EGF-receptor (p)	Insulin receptor (m)
Renin (k)	VDR (k, p)
Endothelin receptor (o)	CaSR (k, p)
PCNA (k, p, t)	p21 (p, t)
Cyclin E (f, t)	p27 (t)
Tissue factor (l, k, m)	Antithrombin (li)
PPAR γ 2 (ad)	Thrombomodulin (a, li, k,m)
ANP (h)	E2F3 (k)
β -catenin (a, t)	24-hydroxylase (k)
Myogenin (mu)	Insulin-induced gene-1 (ad)

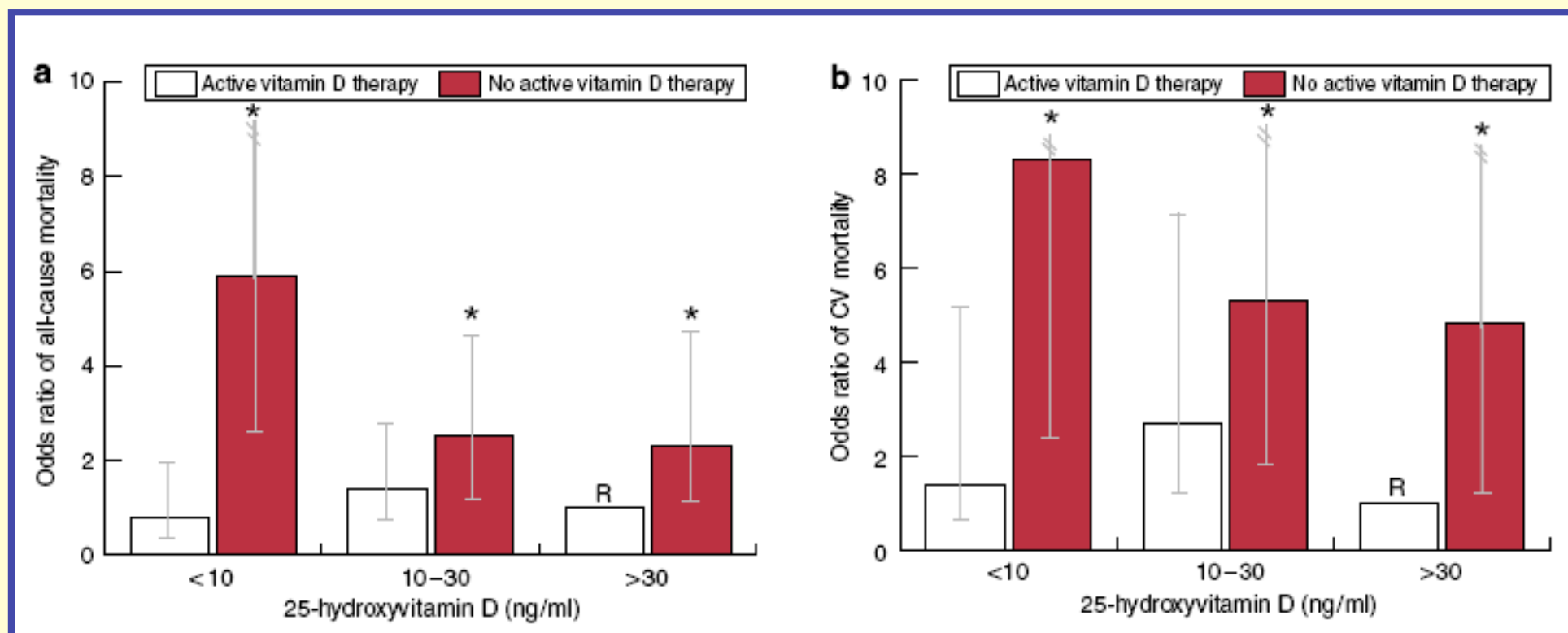
a, aorta; ad, adipocytes; f, fibroblasts; h, heart; i, intestine; k, kidney; l, lymphocytes; li, liver; m, monocytes; mu, muscle; o, osteoblast; p, parathyroid cells; s, serum; t, tumors.

Acciones extraoseas de la VIT D



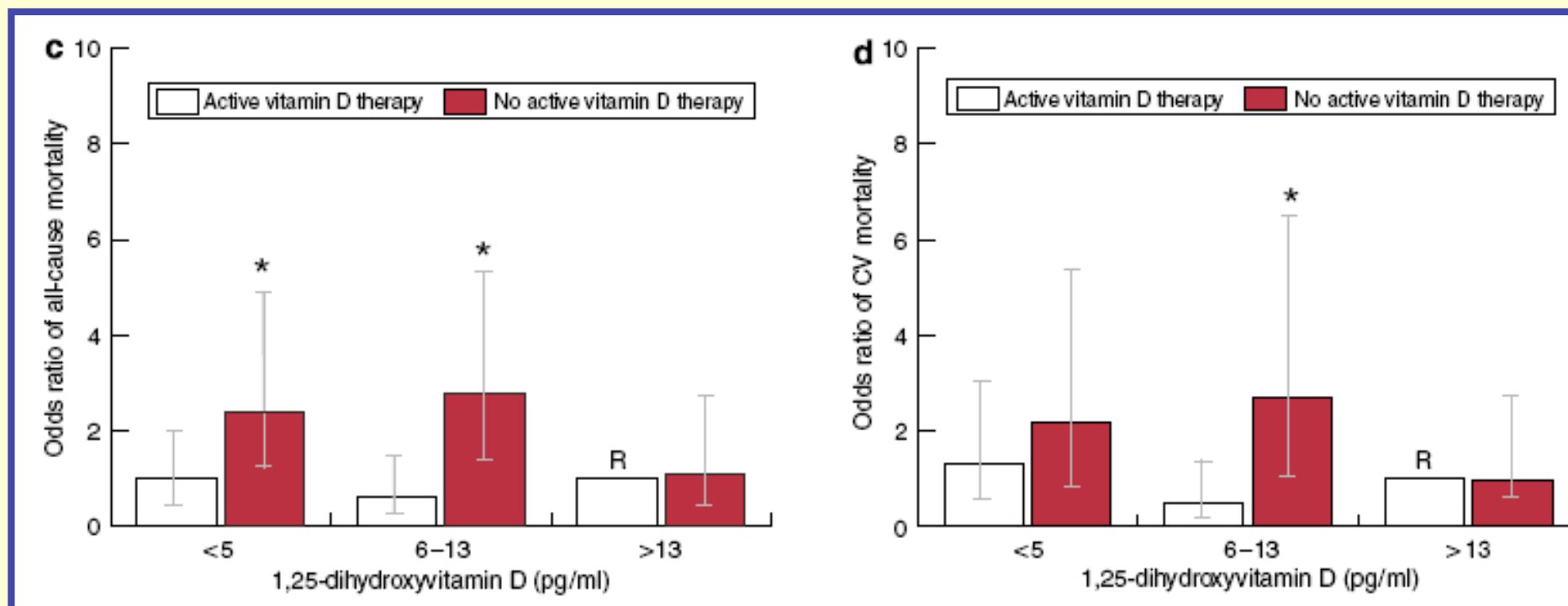
Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients

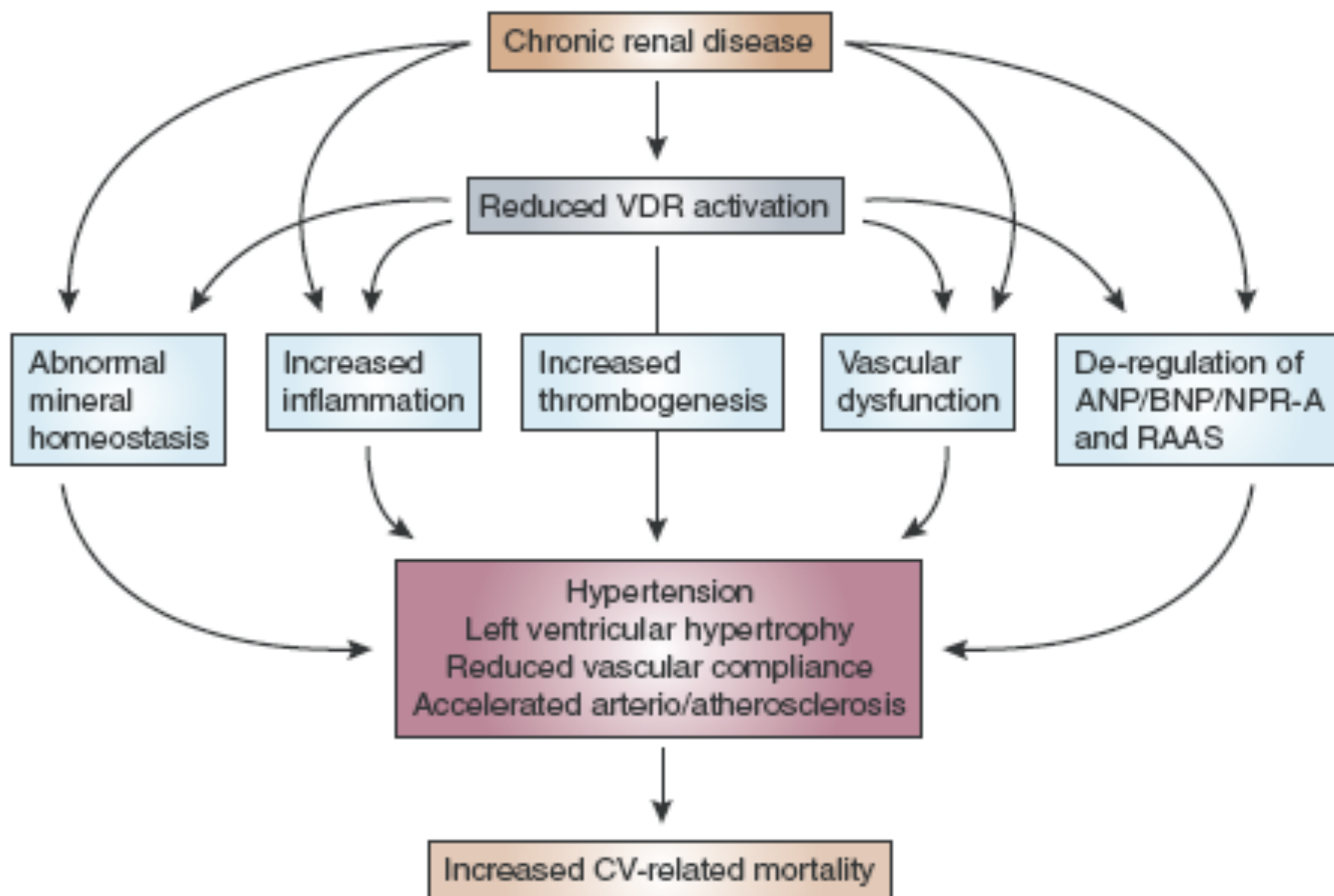
M Wolf¹, A Shah¹, O Gutierrez¹, E Ankers¹, M Monroy¹, H Tamez¹, D Steele¹, Y Chang², CA Camargo Jr³, M Tonelli⁴ and R Thadhani¹



Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients

M Wolf¹, A Shah¹, O Gutierrez¹, E Ankers¹, M Monroy¹, H Tamez¹, D Steele¹, Y Chang², CA Camargo Jr³, M Tonelli⁴ and R Thadhani¹





PTH

- La PTH (hormona paratiroidea activa) es un péptido constituido por 84 AA

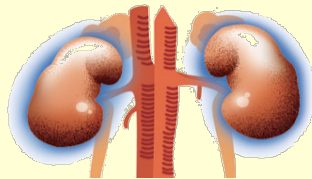


Paratormona (PTH)

Paratiroides

Función principal

Manutención de la calcemia normal

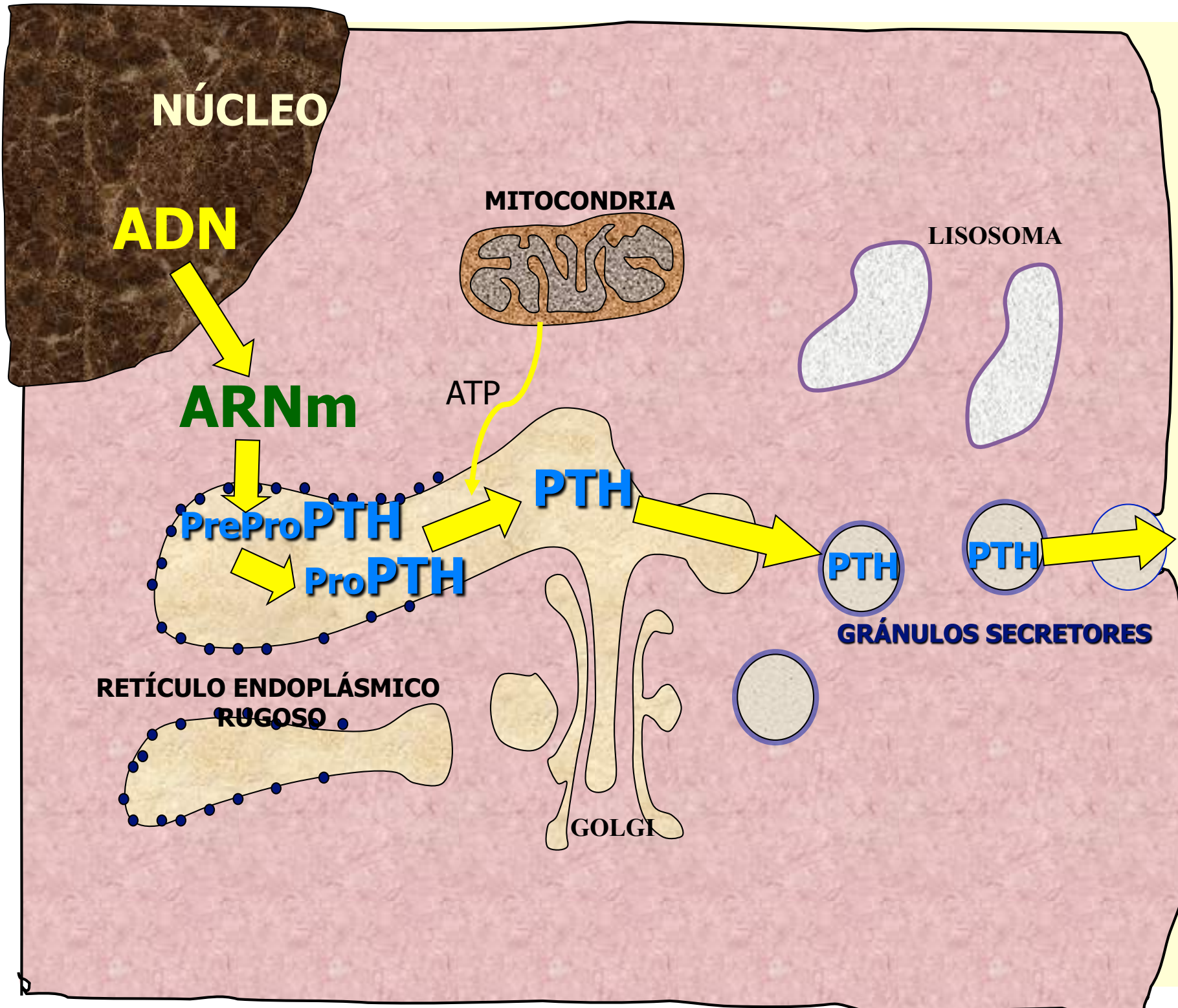


- Reabsorción de calcio, disminuye su excreción urinaria
- Incrementa excreción de fosfatos
- Síntesis de 1,25 dihidroxivitamina D



- Estimula reabsorción → calcio

Valores séricos normales de PTH: **10 a 65 (70) pg/ml**



NÚCLEO

ADN

ARNm

MITOCONDRIA

ATP

LISOSOMA

PreProPTH

ProPTH

PTH

PTH

PTH

PTH

GRÁNULOS SECRETORES

RETÍCULO ENDOPLÁSMICO RUGOSO

GOLGI

Mecanismos de Acción

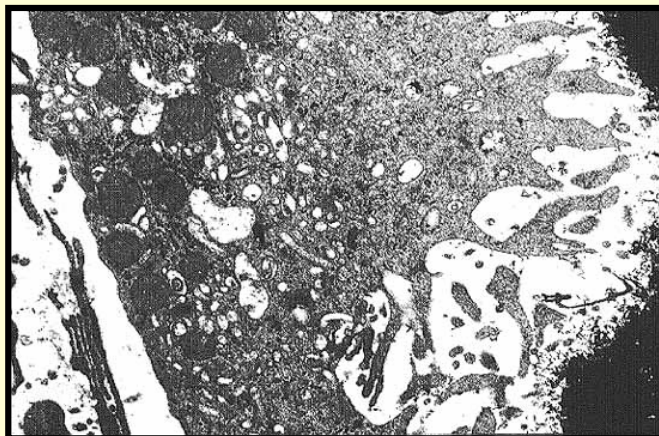
- La PTH se une a receptores de en las células efectoras. Se producen dos tipos de acciones:
 - Estimulación de la adenilciclase con aumento del AMPc en la célula
 - Modificación de la permeabilidad en la membrana que determina el ingreso de calcio.

Regulación - PTH

- [] Ca^{+2} en el líquido extracelular
- El descenso de calcemia (fracción iónica) elevación de los niveles plasmáticos.
- Controlar la homeostasis del calcio, sobre el hueso y riñón e indirecta sobre el intestino.
- Evita a Hipocalcemia.

Sobre el hueso:

- Posee acciones contrapuestas sobre el tejido óseo
- Tiene efecto anabólico, favoreciendo la formaciones de hueso nuevo (ppalmente la estimulación intermitente estimula la formación ósea)
- Predominante acción estimuladora (estimulación continua) de la absorción ósea
 - La PTH incrementa la diferenciación de las células precursoras hacia osteoclastos, aumentando su numero
 - La PTH estimula la actividad de los osteoclastos.
- No existen receptores en estas células, si en osteoblasto



Primero solubilizan el mineral
y luego digieren la matriz
orgánica

Sobre el riñón:

- La PTH estimula la reabsorción tubular de calcio disminuyendo su excreción por orina.
 - Potencia la resorción de magnesio en la rama ascendente del asa de Henle.
 - Estimula síntesis de 25-OH-vitamina D-1 α -hidroxilasa. (mitocondrias)
 - Cataliza formaciones del metabolito de Vit D
- Inhibe la reabsorción de fosfato.
 - El incremento de la fosfaturia tiende a prevenir la formación de fosfato de calcio que se depositarían en los tejidos blandos, reduciendo el efecto hipercalcemiante.

Sobre el intestino:

- Actúa indirectamente al estimular la síntesis renal de la 1,25-dihidroxi-vitamina D3
- Favorece la absorción intestinal de calcio y fosfato en forma indirecta

FGF 23

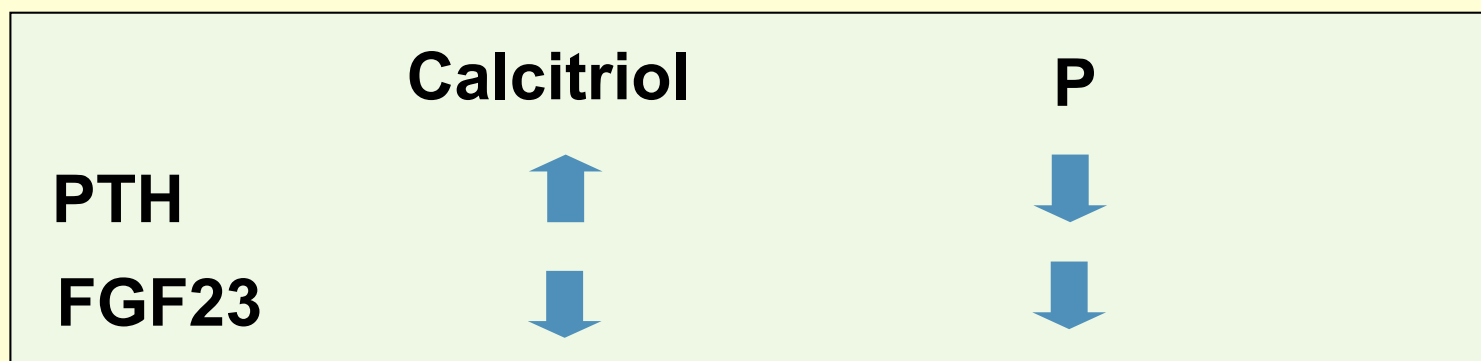
(Fibroblast Growth Factor)

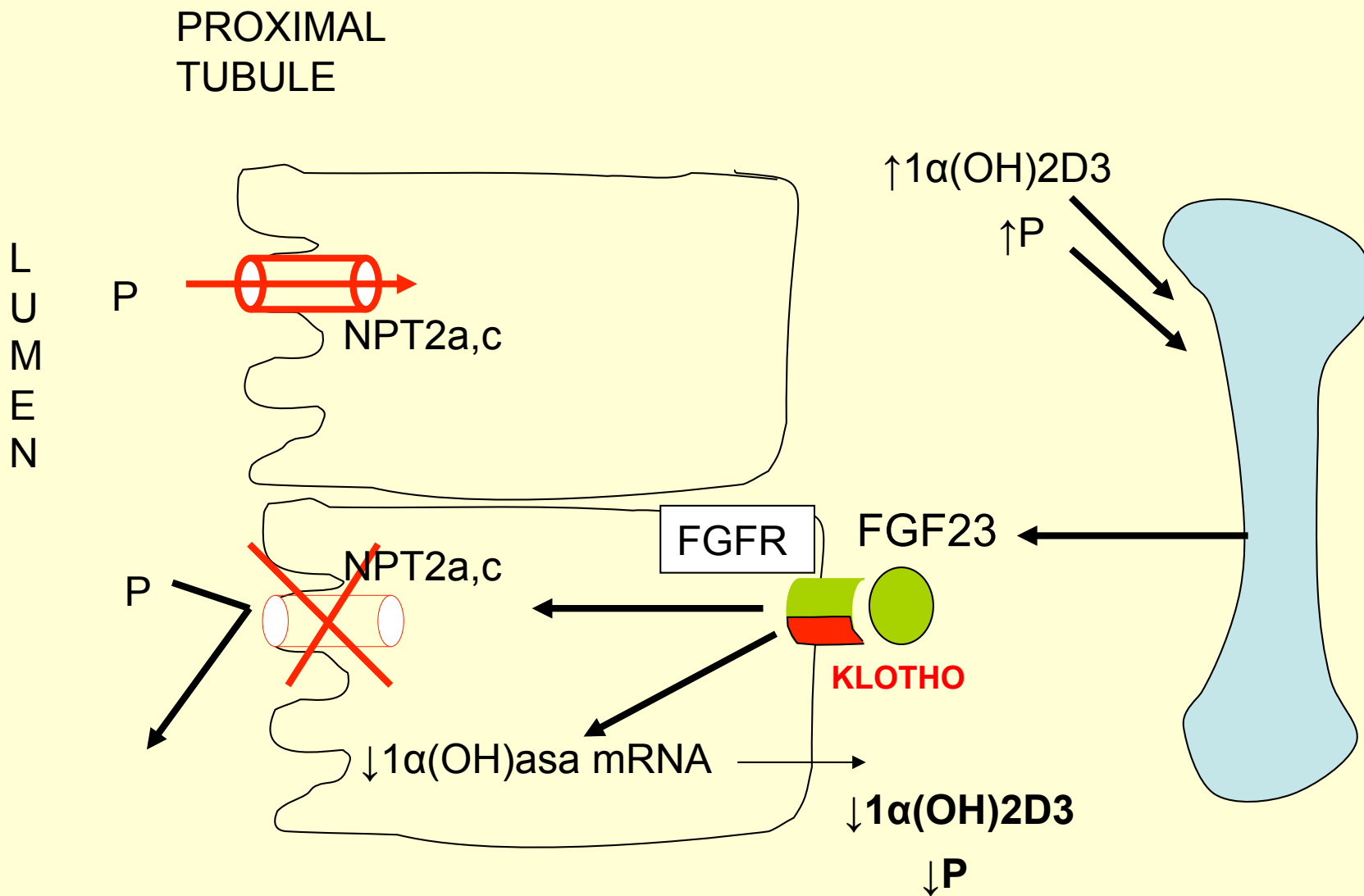
Fibroblast Growth Factor 23 FGF23

- Hormona circulante
- Fosfatonina
 - Promueve a la fosfaturia
- Regulado por:
 - Fósforo dieta
 - Vitamina D (directo)
 - PTH (indirecto)
 - Calcio (?)

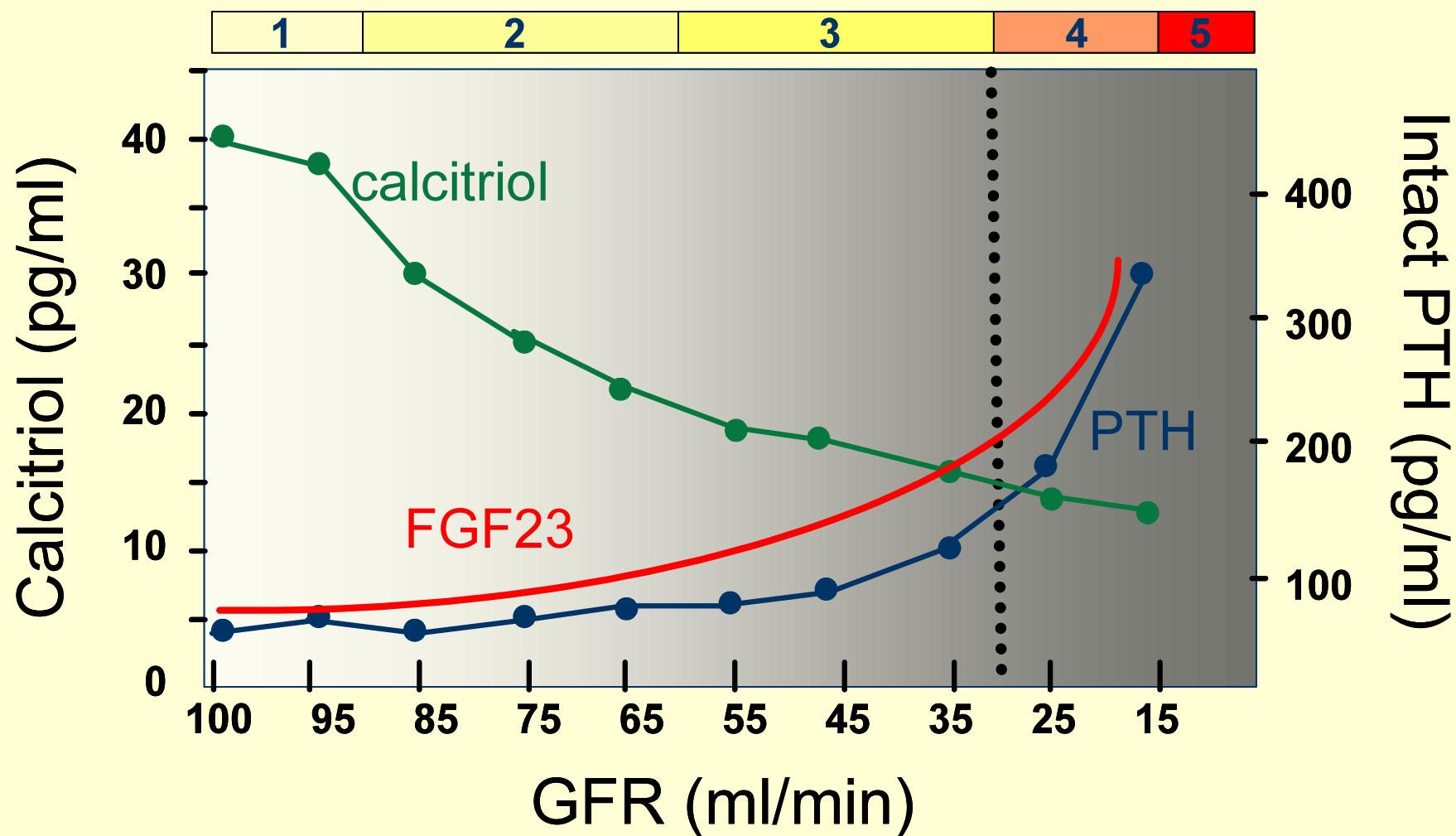
FGF 23

- Disminuye P sérico
 - Down-regulation do co-transportador Na-P
 - Aumenta excrecion de P
 - Mecanismos similares a la PTH
- Disminuye calcitriol
 - Inhibe 1 α -hidroxilase
 - Mecanismo opuesto a la PTH





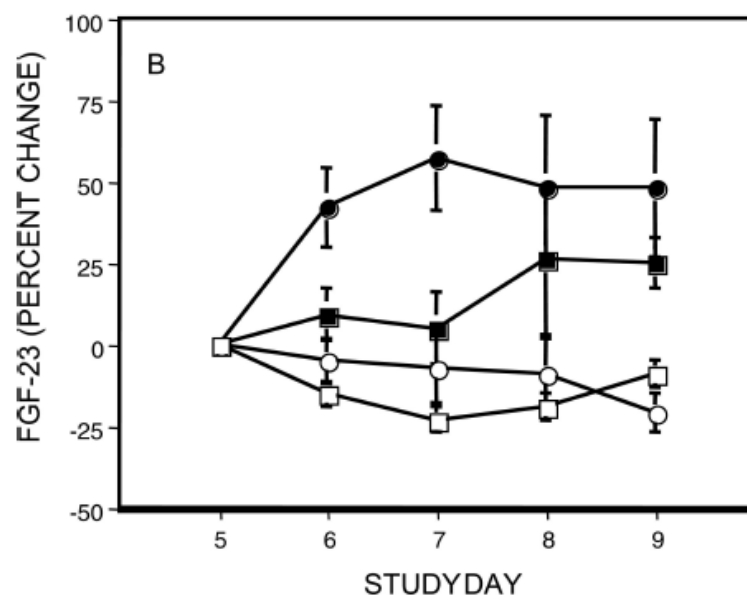
FGF 23 Calcitriol e PTH



Regulation of C-Terminal and Intact FGF-23 by Dietary Phosphate in Men and Women

Sherri-Ann M Burnett,¹ Samantha C Gunawardene,¹ F Richard Bringhurst,¹ Harald Jüppner,¹ Hang Lee,² and Joel S Finkelstein¹

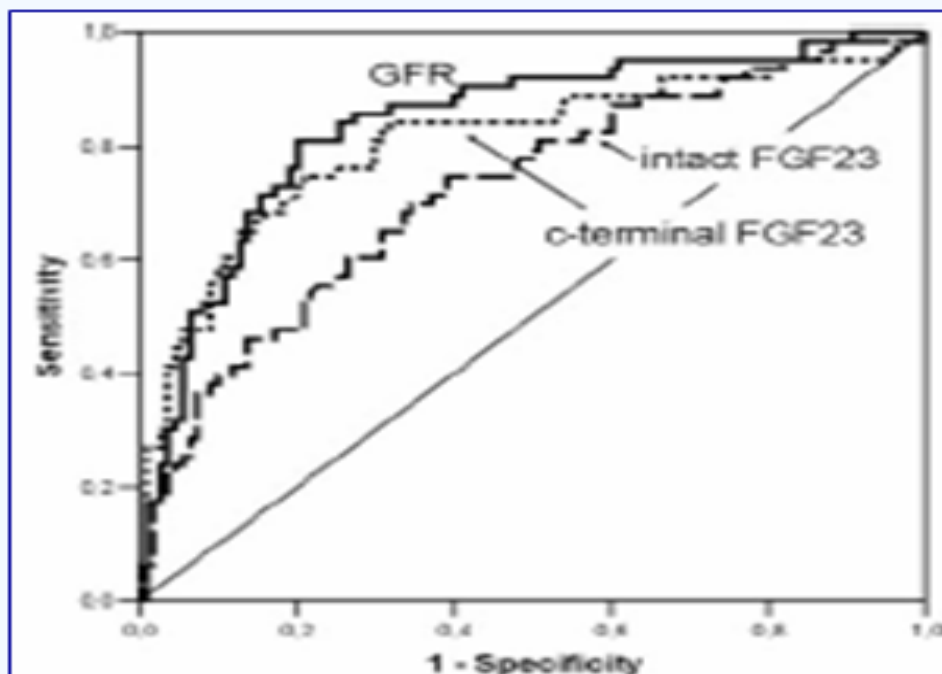
ABSTRACT: FGF-23 is a novel regulator of phosphate metabolism. We studied the regulation of FGF-23 by dietary phosphate in 66 men and women using two assays. Dietary phosphate restriction decreased FGF-23 and loading increased FGF-23 significantly. An assay that measured intact *FGF-23* showed the effects of dietary phosphate much more clearly than an assay that also measures presumed biologically inactive fragments. Dietary phosphate is a key regulator of circulating FGF-23; choice of assay is critical when studying FGF-23 physiology.



Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23) Predicts Progression of Chronic Kidney Disease: The Mild to Moderate Kidney Disease (MMKD) Study

JASN Express. Published on July 26, 2007

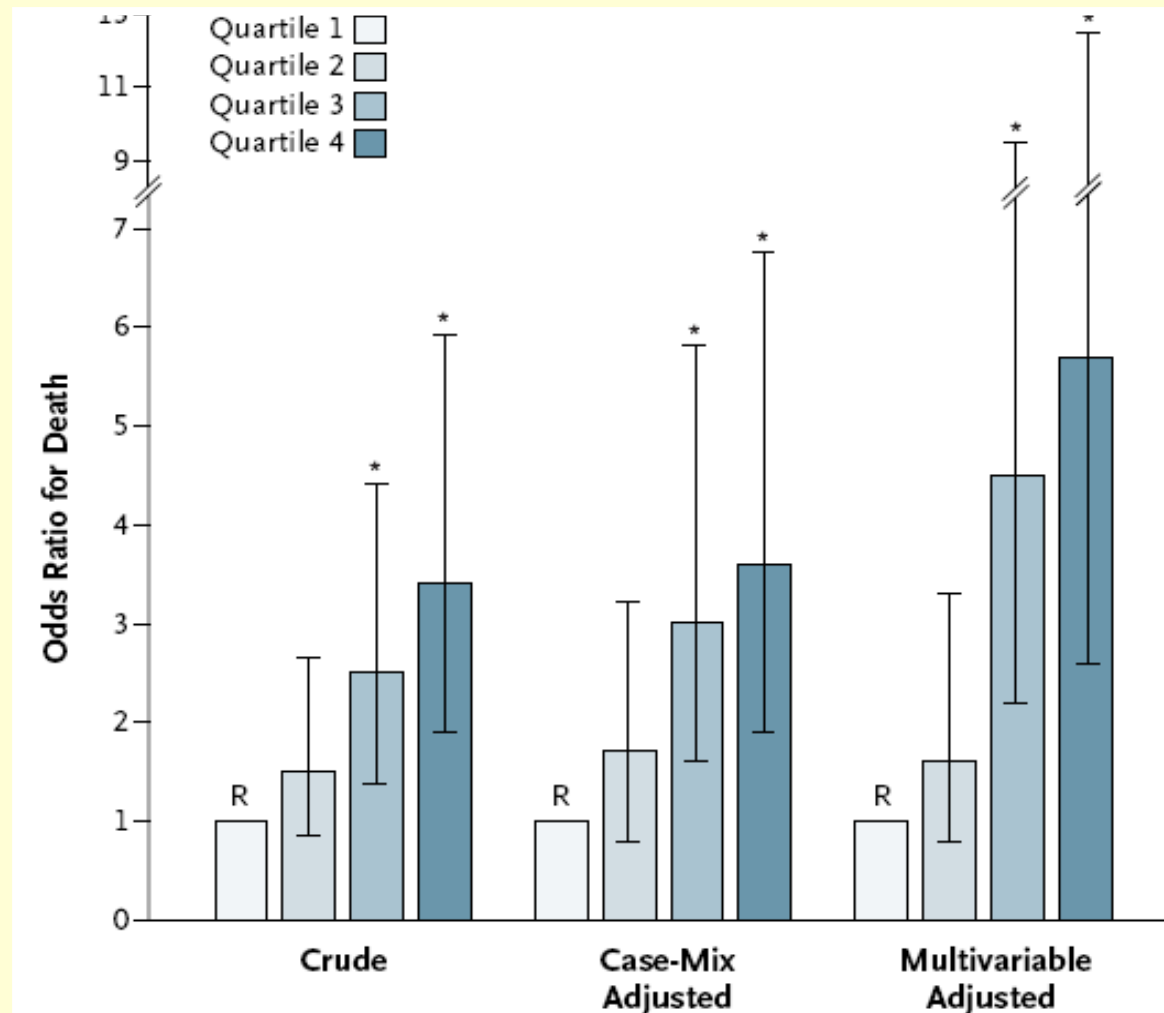
Danilo Fliser,^{*} Barbara Kollerits,[†] Ulrich Neyer,[‡] Donna P. Ankerst,^{†§} Karl Lhotta,^{||} Arno Lingenhel,[†] Eberhard Ritz,[¶] and Florian Kronenberg;[†] for the MMKD Study Group



- 177 pacientes não DM;
- 53 meses
- progressores (diálise ou 2x creat)

FGF 23 y Mortalidad

Fibroblast Growth Factor 23 and Mortality among Patients Undergoing Hemodialysis



Gutierrez, *NEJM*, 2008

Fibroblast Growth Factor 23 and Mortality among Patients Undergoing Hemodialysis

Phosphate Level	Median cFGF-23 Level (interquartile range)		P Value	Odds Ratio for Death (95% CI)*
	Patients Who Died (N=200)	Patients Who Survived (N=200)		
	<i>reference units per milliliter</i>			
All levels	2260 (1196–5296)	1406 (989–2741)	<0.001	1.5 (1.2–1.8)
<3.5 mg/dl	1790 (1175–3941)	1148 (927–2169)	0.008	1.8 (1.2–2.8)
3.5–4.4 mg/dl	2049 (1109–4865)	1131 (893–1629)	0.003	1.8 (1.2–2.7)
4.5–5.5 mg/dl	2207 (1186–5238)	1499 (1044–2262)	0.02	1.8 (1.1–3.0)
>5.5 mg/dl	3541 (1871–10,491)	2686 (1527–6210)	0.29	1.1 (0.7–1.6)

Gutierrez *et al* NEJM, 2008

**HORMONAS
TIROIDEAS**

HIPERCALCEMIANTE

↑ Absorción intestinal
Resorción ósea

GLUCOCORTICOIDES

HIPOCALCEMIANTE

↓ Absorción intestinal

HIPERFOSFATÚRICA

↓ FORMACIÓN HUESO

ESTRÓGENOS

HIPERCALCEMIANTE

↑ Síntesis vitamina D
Proteínas plasmáticas

↓ RESORCIÓN ÓSEA

**HORMONA DEL
CRECIMIENTO**

HIPERCALCEMIANTE

↑ Absorción intestinal

↑ SÍNTESIS HUESO

Calcio

Fósforo

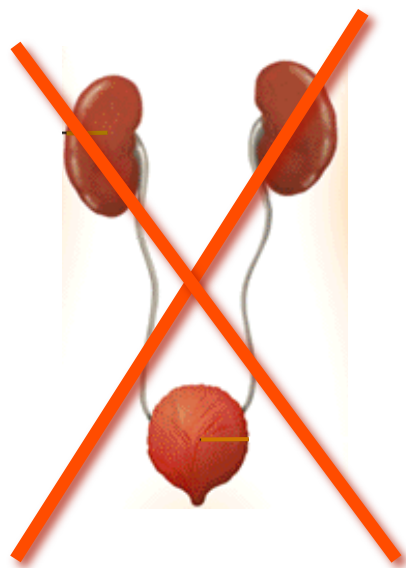
Vitamina D

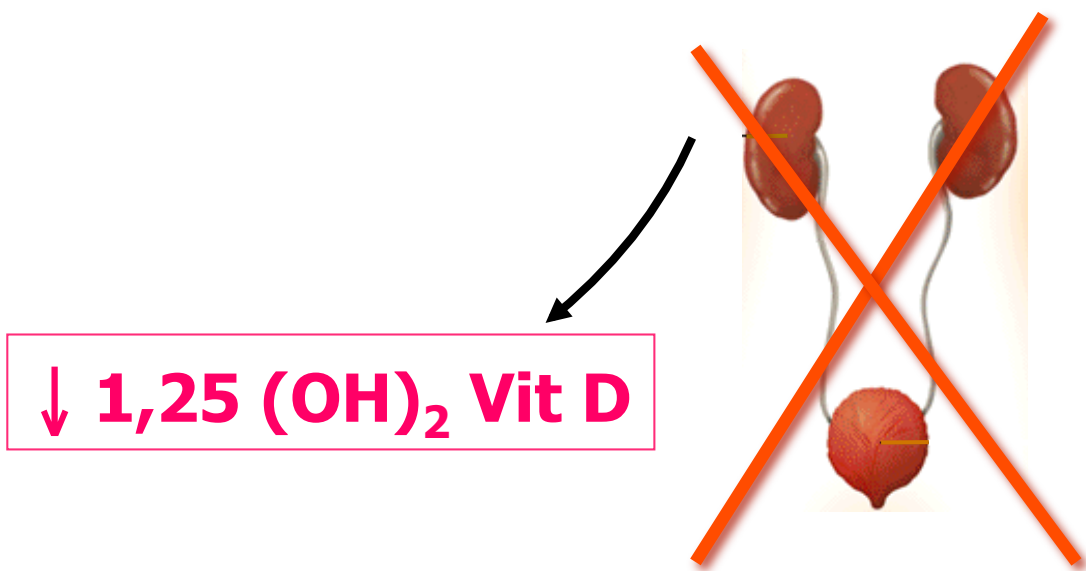
PTH

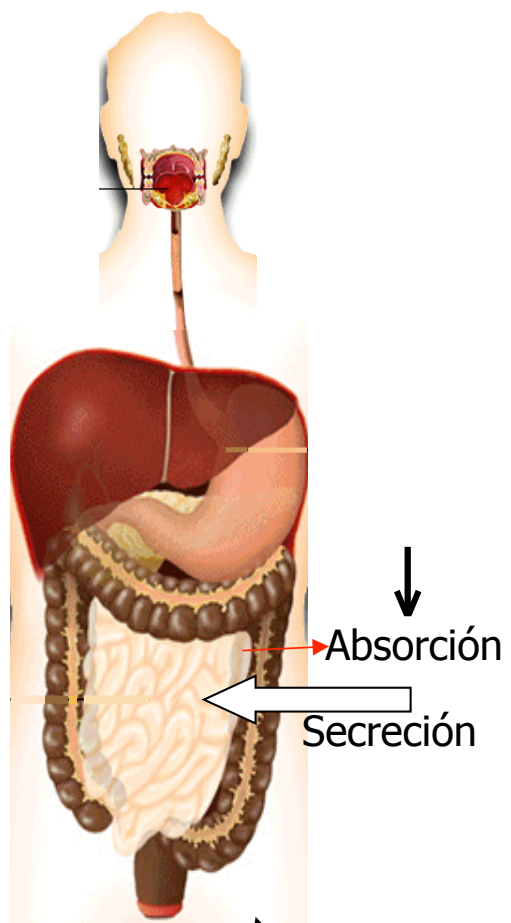


FGF 23

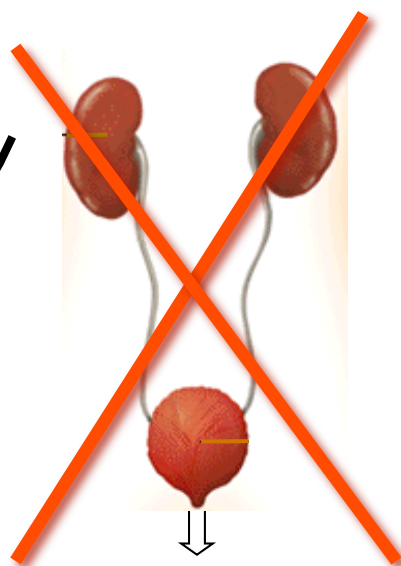
Metabolismo en la Insuficiencia Renal Crónica

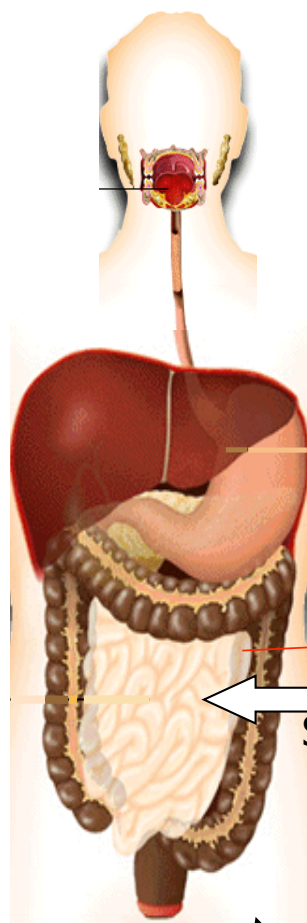






↓ 1,25 (OH)₂ Vit D

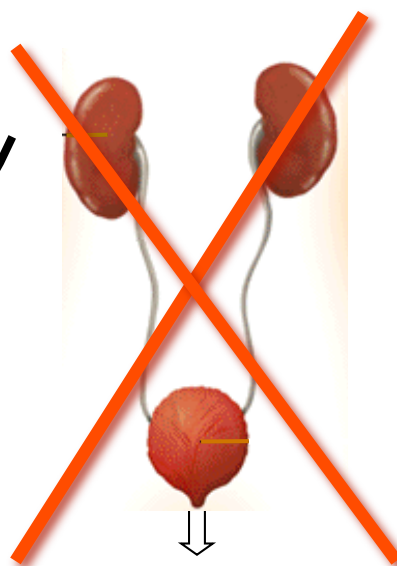


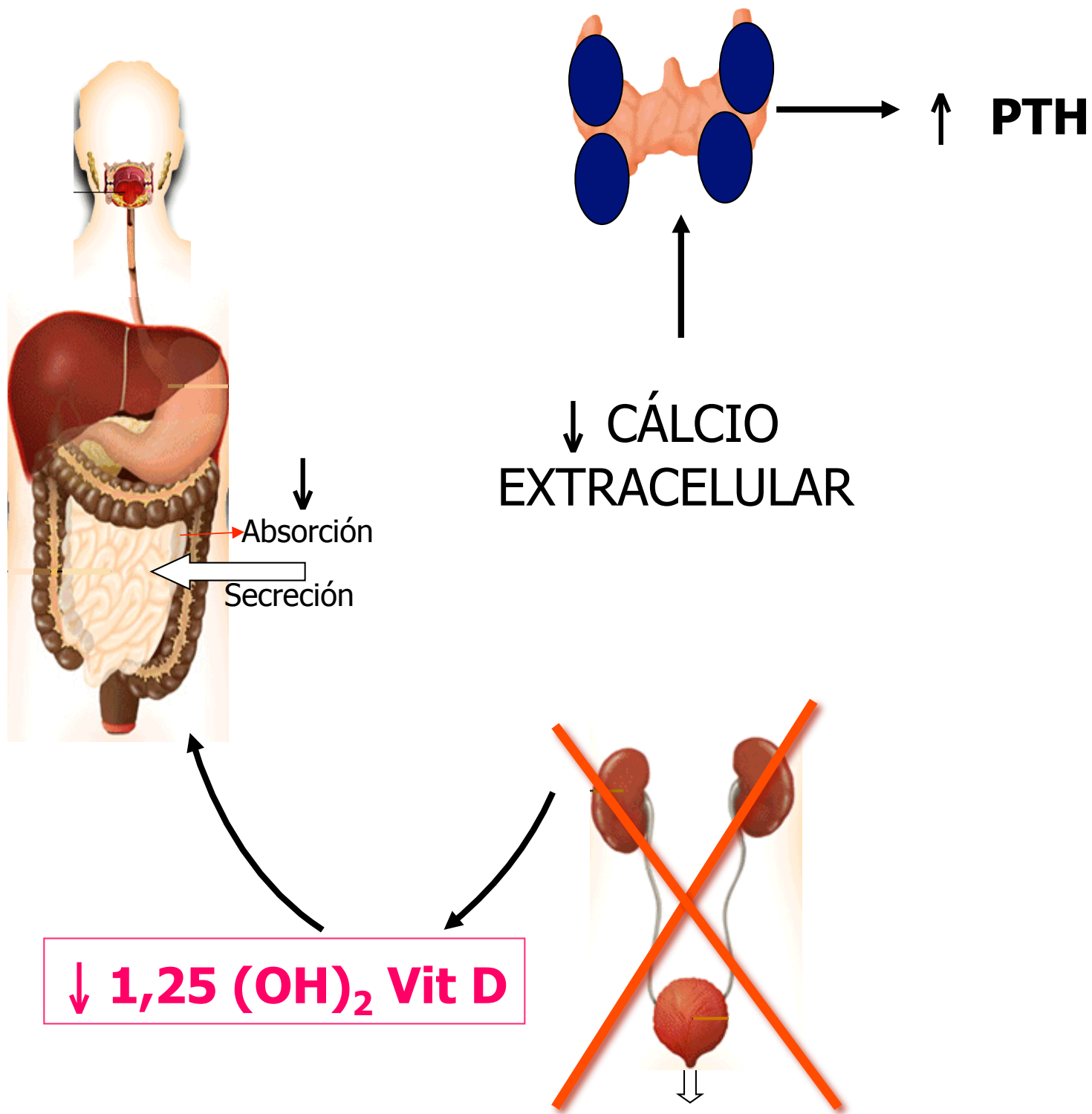


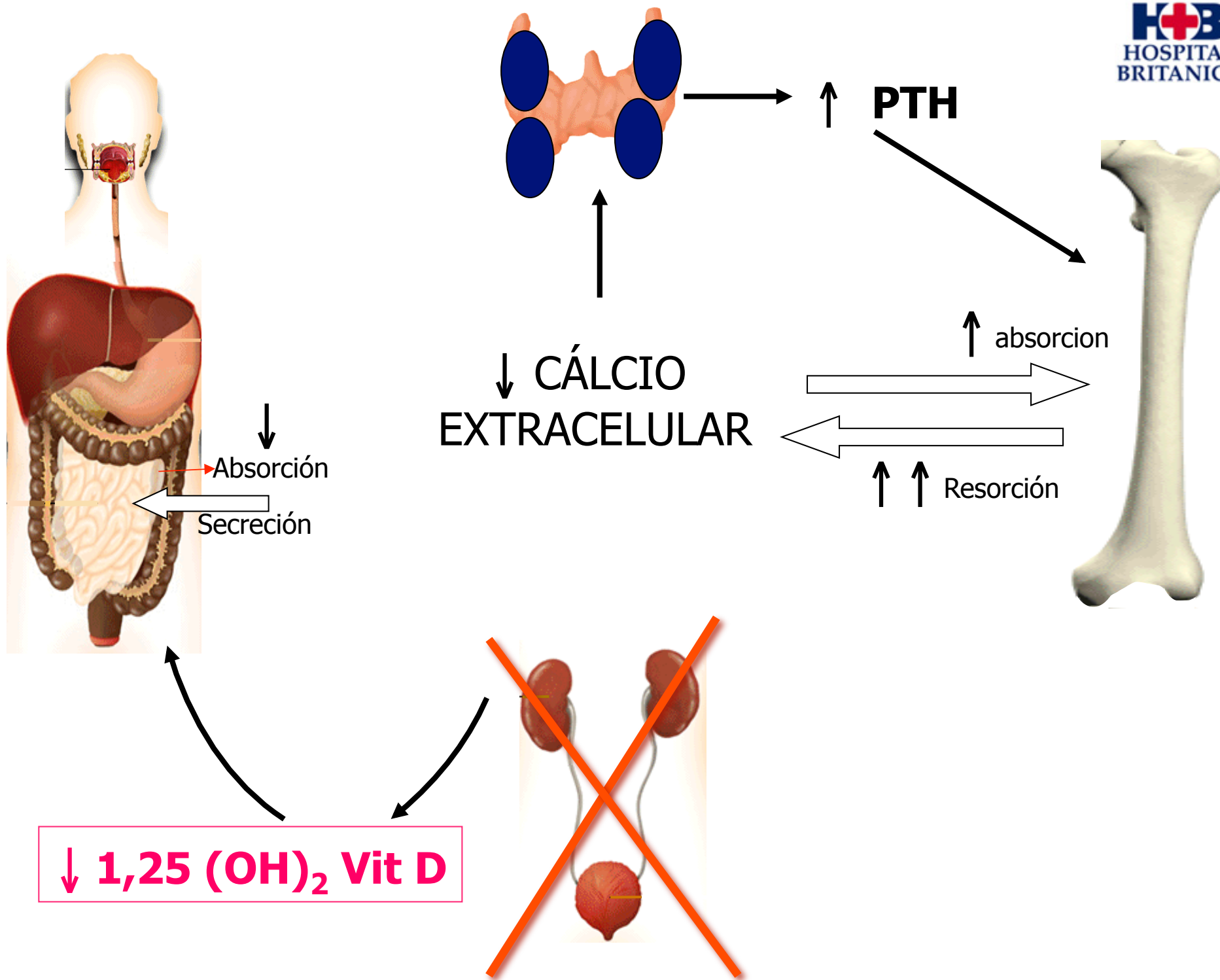
↓
Absorción
Secreción

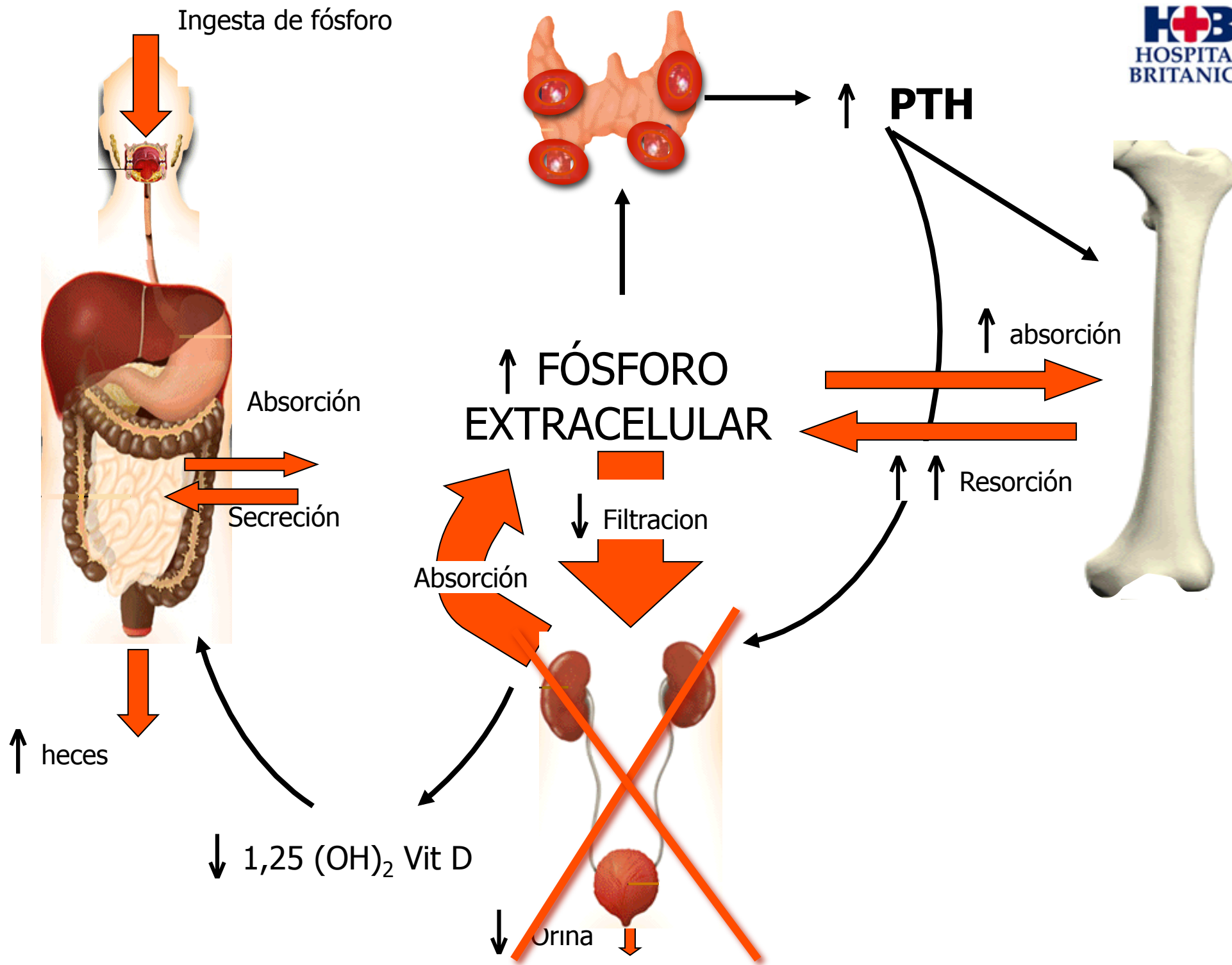
↓ CÁLCIO
EXTRACELULAR

↓ 1,25 (OH)₂ Vit D









Osteodistrofia Renal

Conjunto de alteraciones osteo-articulares secundarias a las modificaciones del metabolismo fosfo-calcico en pacientes con IRC.

Clasificación: Según la remodelación Ósea

Enfermedad Ósea de Alto remodelado:

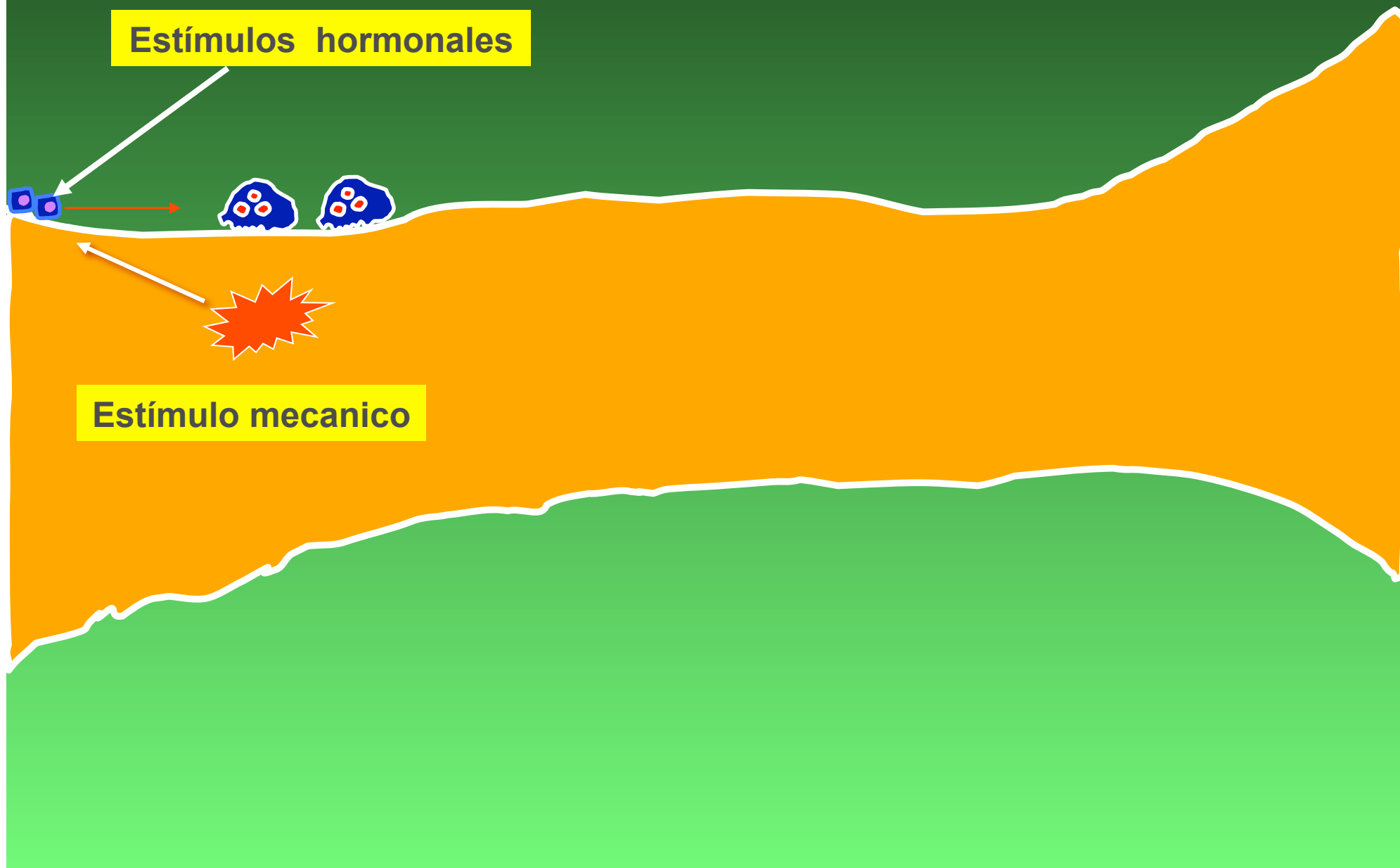
- Hiperparatiroidismo secundario (osteítis fibrosa)

Enfermedad ósea de Bajo remodelado

- Osteomalacia
- Enfermedad ósea adinámica

Enfermedad Mixta

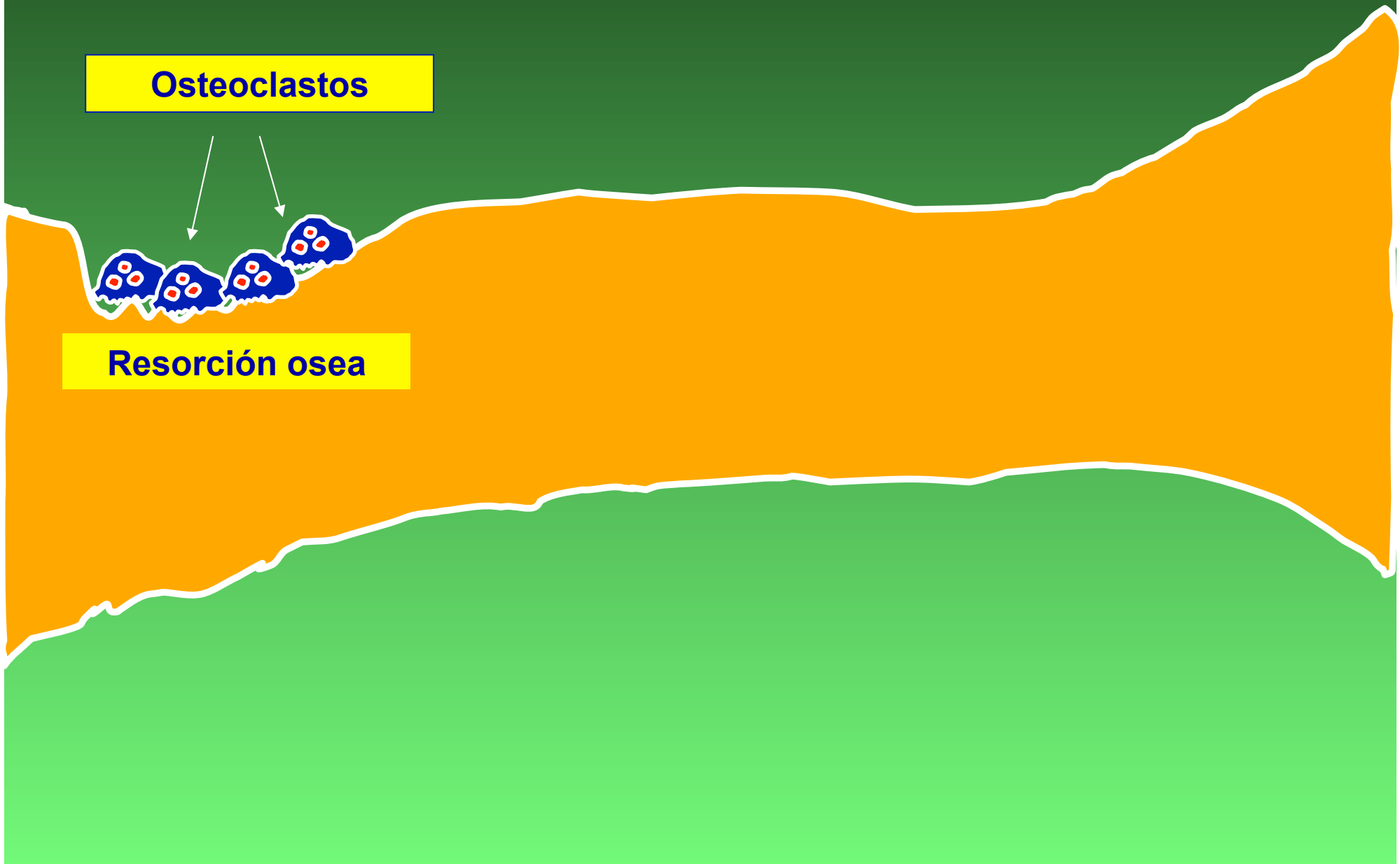
Remodelación osea



Remodelación osea

Osteoclastos

Resorción osea

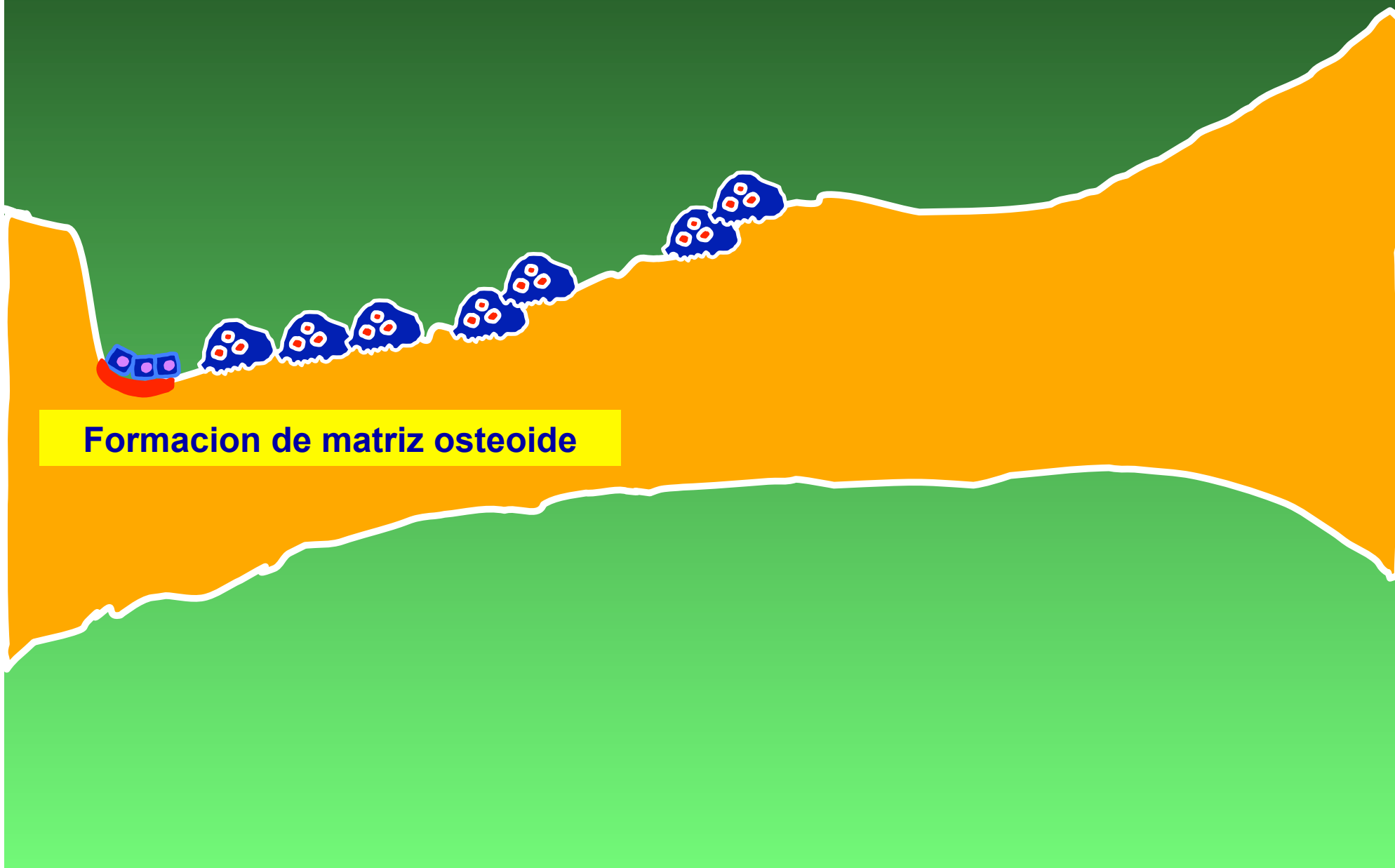


Remodelación osea

Osteoblastos

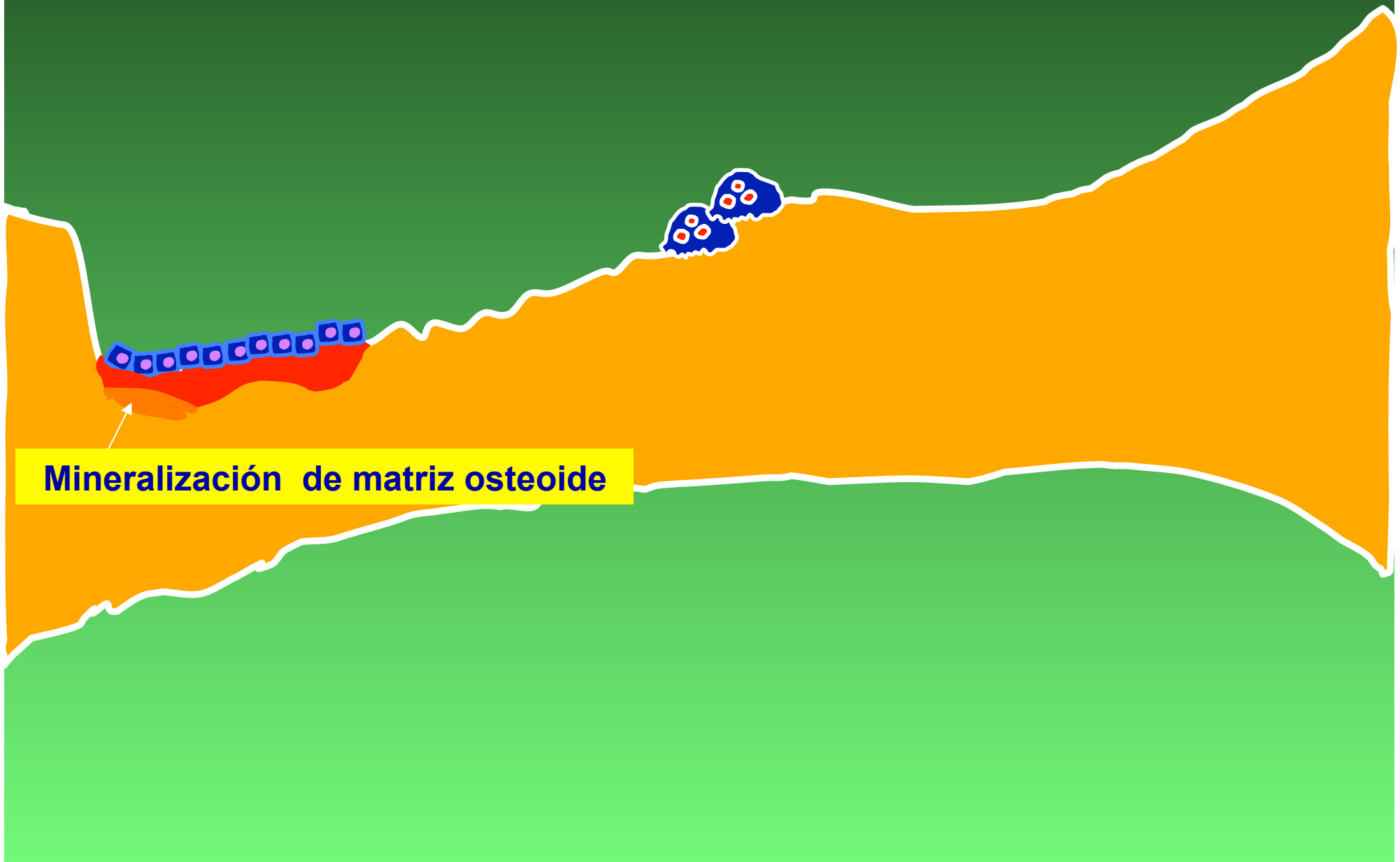


Remodelación osea



Formacion de matriz osteoide

Remodelación osea



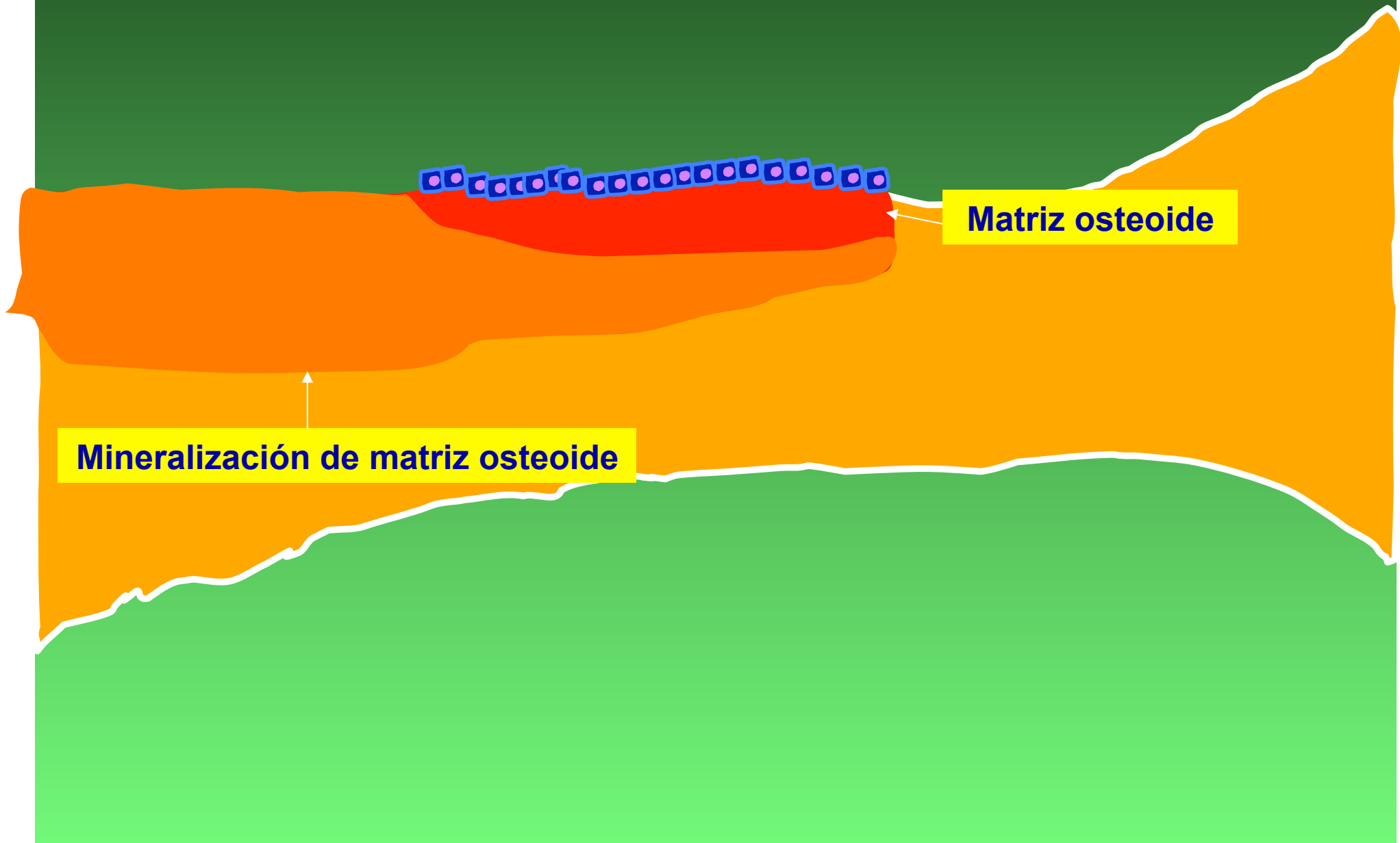
Mineralización de matriz osteoide

Remodelación osea

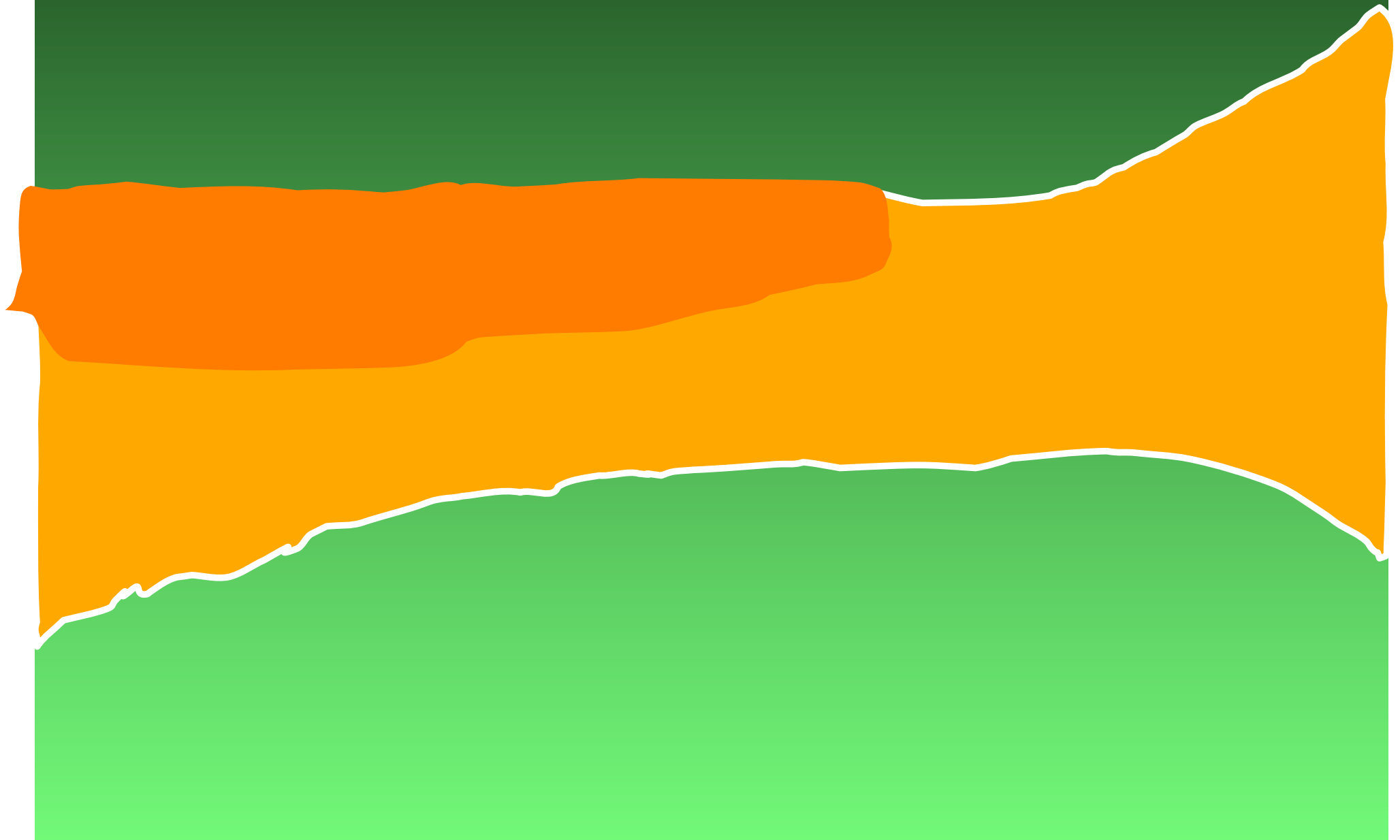


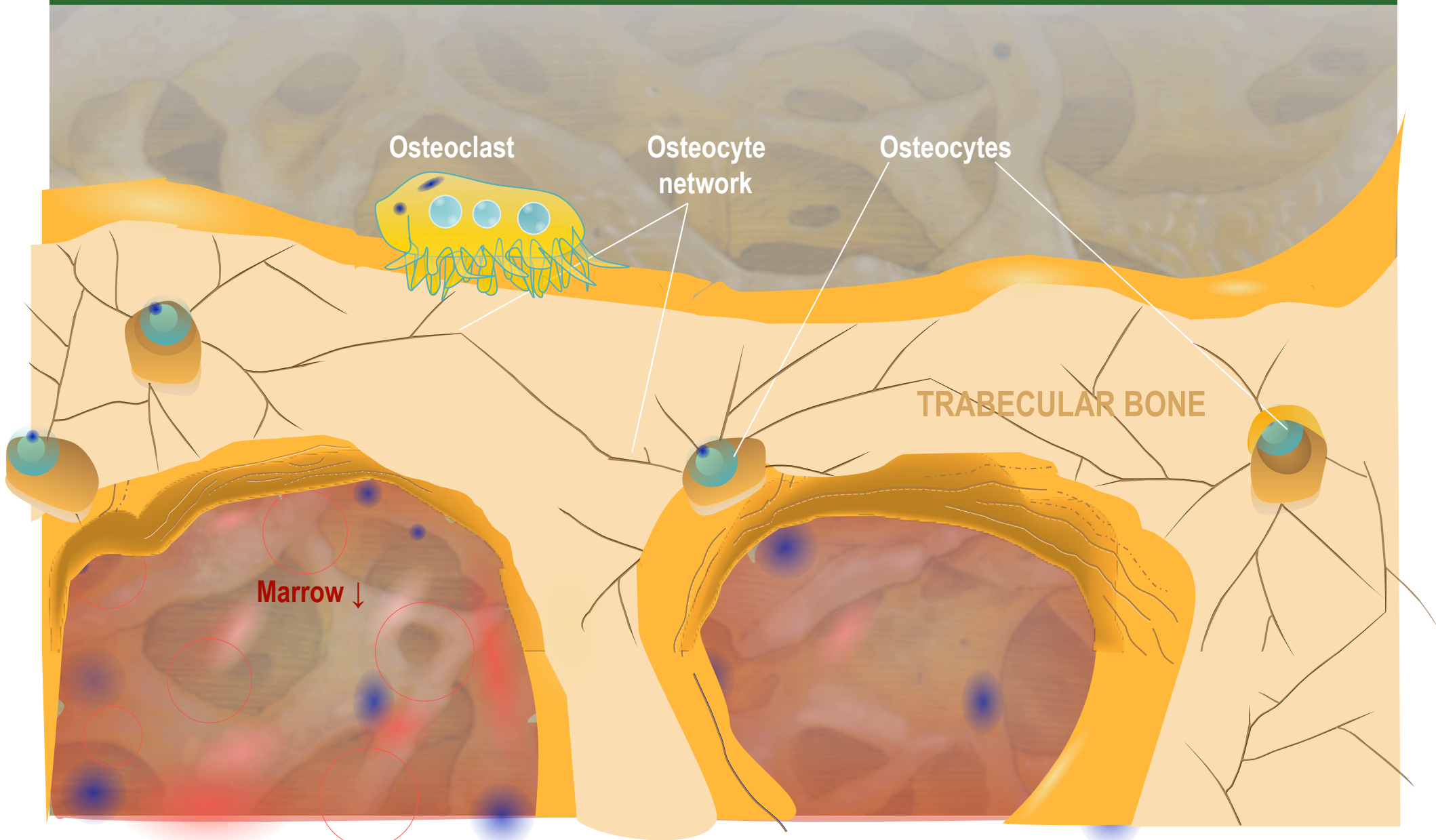
Matriz osteoide

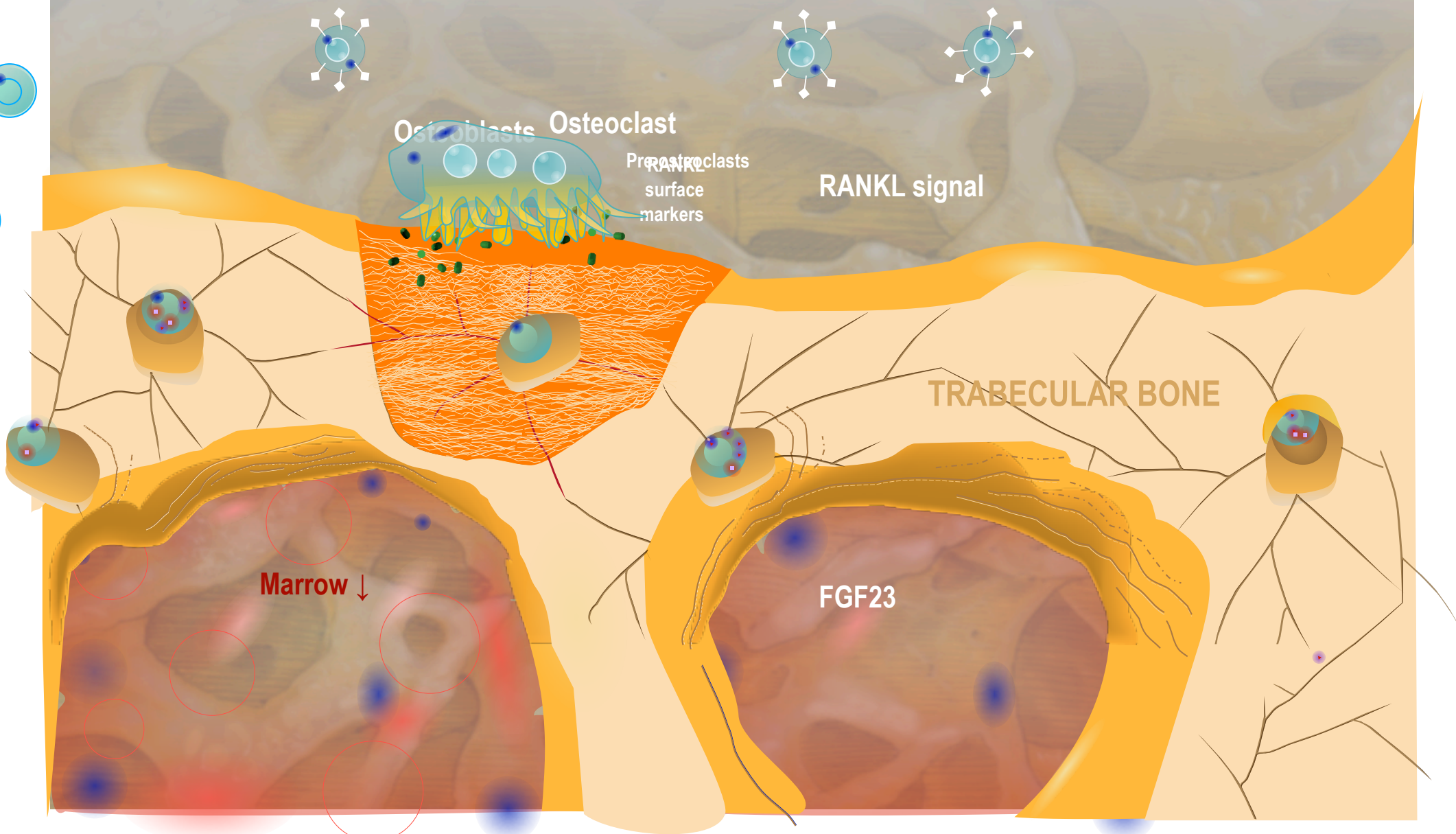
Mineralización de matriz osteoide



Final de la Remodelación osea







Enfermedad Ósea de Alto remodelado:

**Hiperparatiroidismo
secundario (osteítis fibrosa)**

PATOGENIA DE LA OSTEODISTROFIA RENAL

↓ FILTRACION GLOMERULAR



HIPERFOSFATEMIA



↓ 1α HIDROXILACION DE LA 25(OH)VITAMINA D



↓ 1-25 (OH)₂VITAMINA D

RESISTENCIA PARATIROIDEA A LA 1-25 (OH)₂VITAMINA D



↓ ABSORCION INTESTINAL DE CALCIO

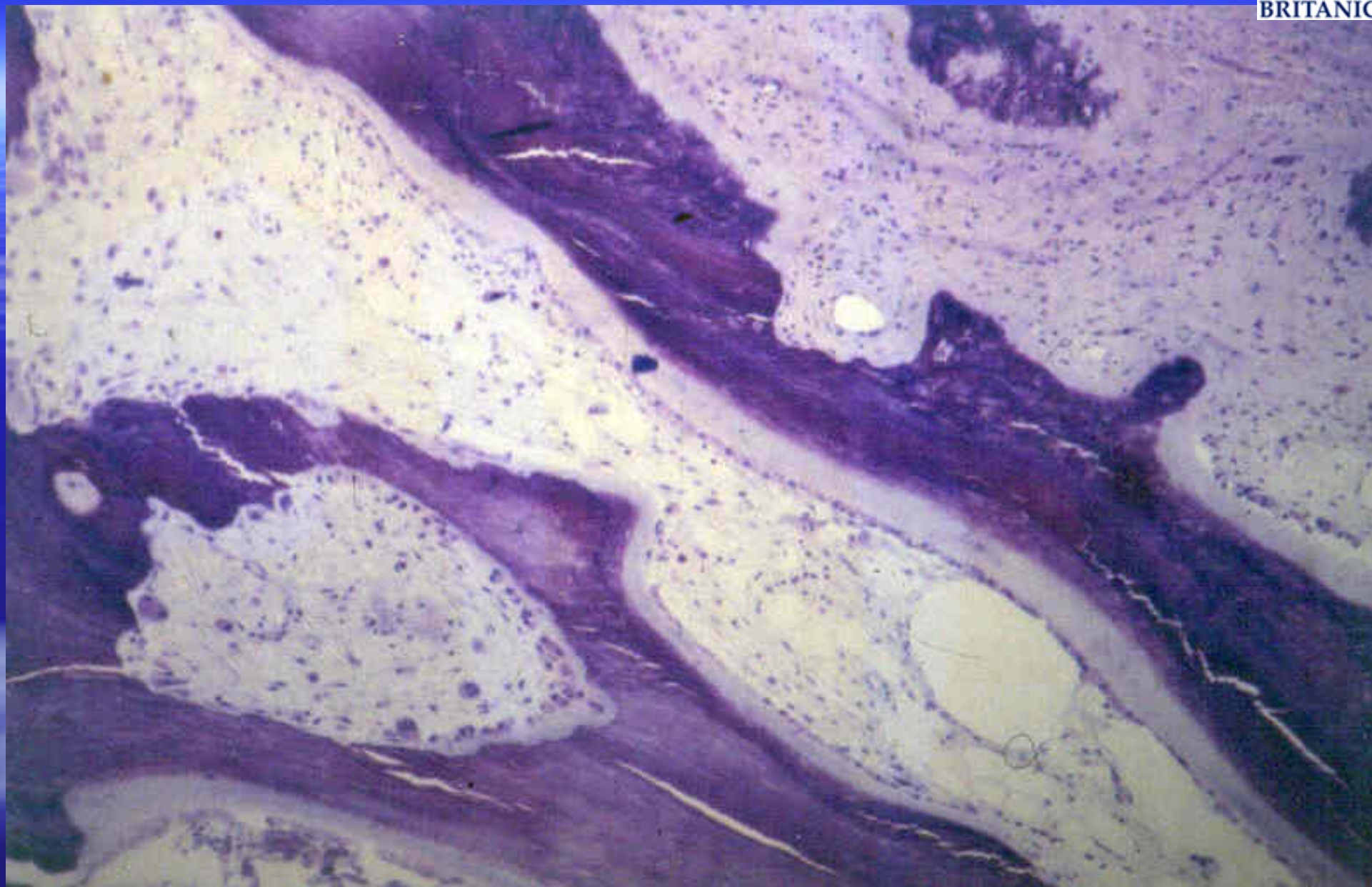


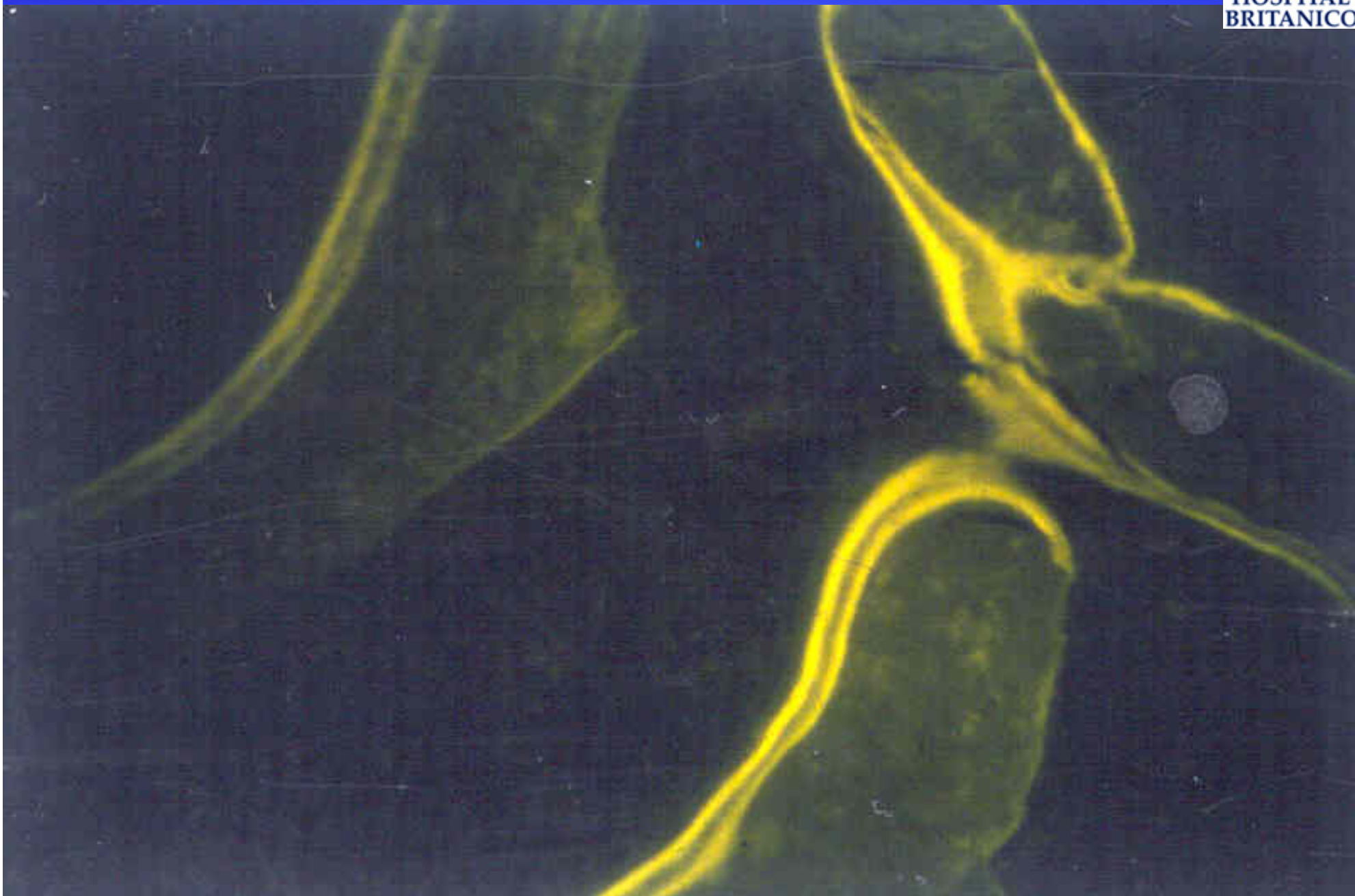
HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO



REABSORCION OSEA-OSTEITIS FIBROSA

- EL exceso de PTH causa fibrosis medular, expansion osteoide , aumento del número de osteoclastos y de la superficie reabsortiva





Enfermedad Ósea de Bajo remodelado:

Osteomalacia

Enfermedad ósea adinámica

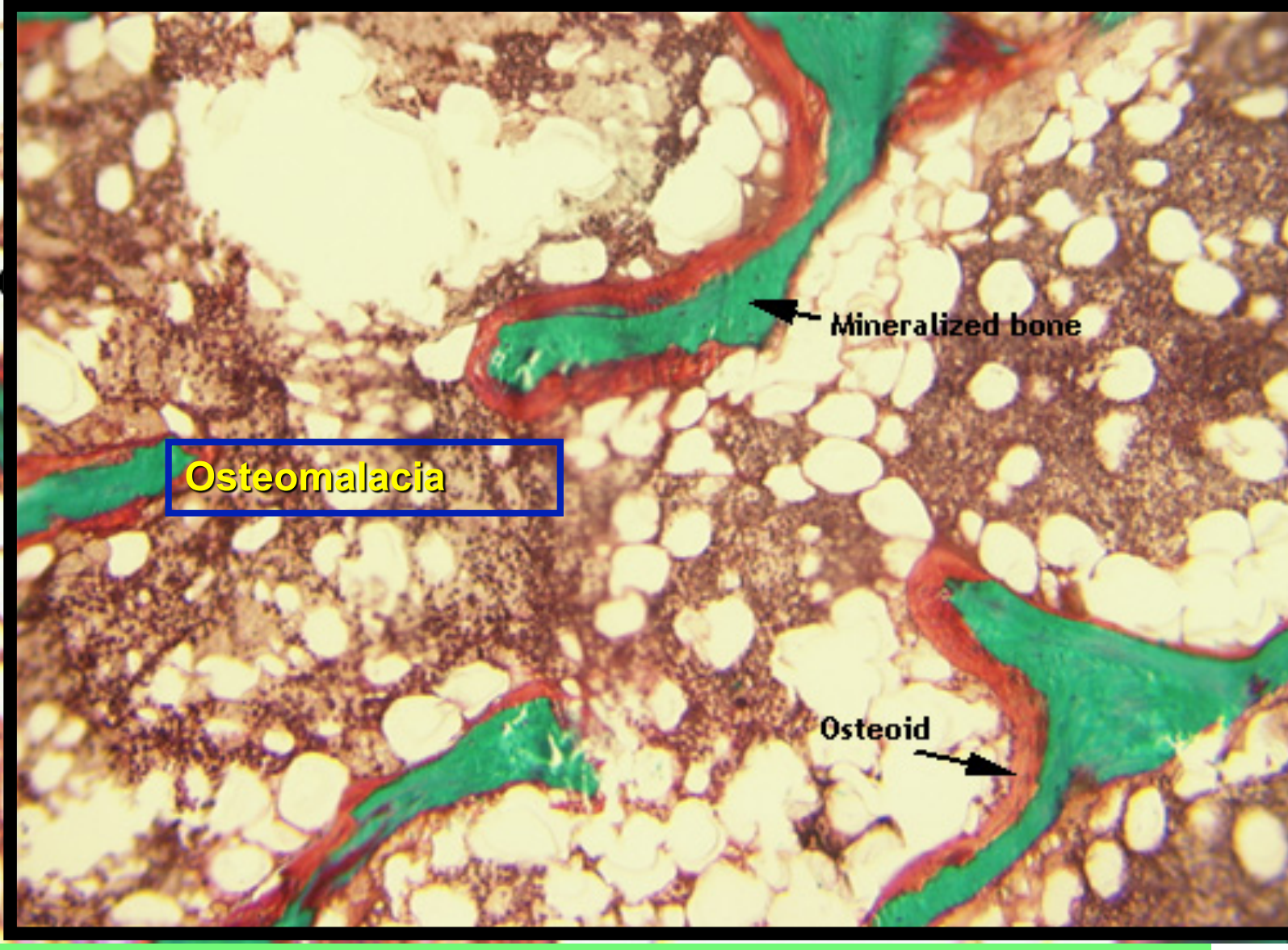
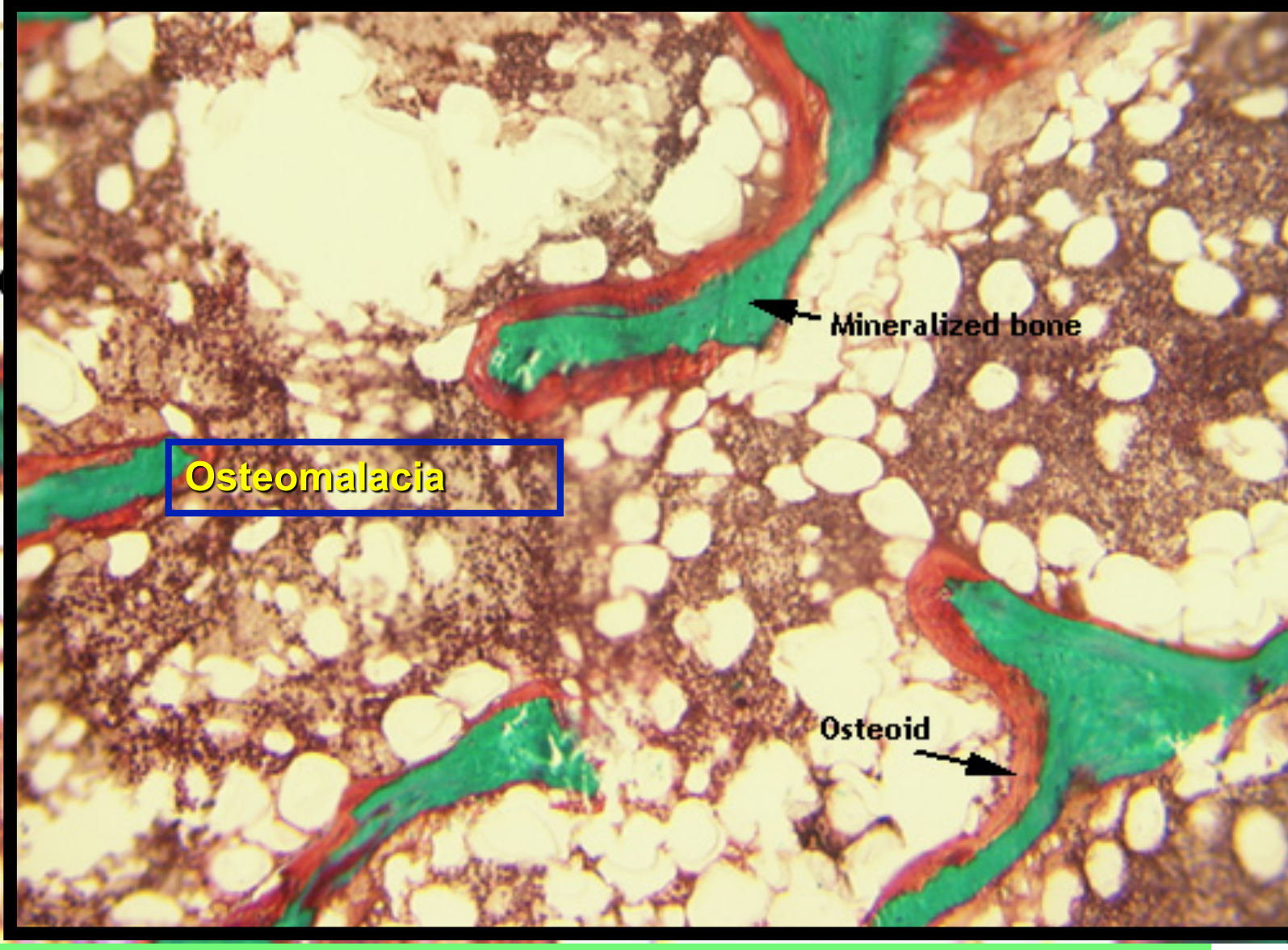
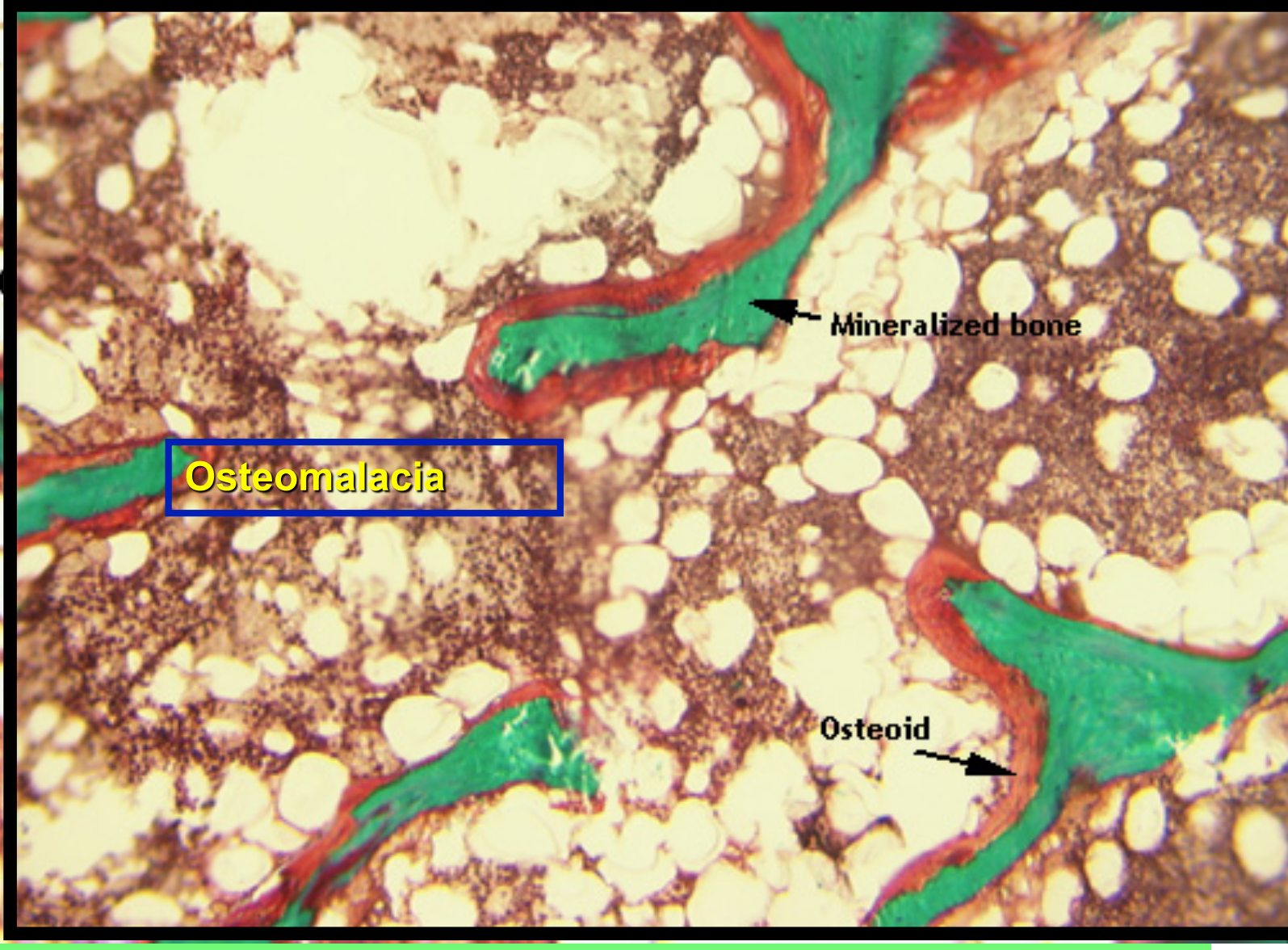
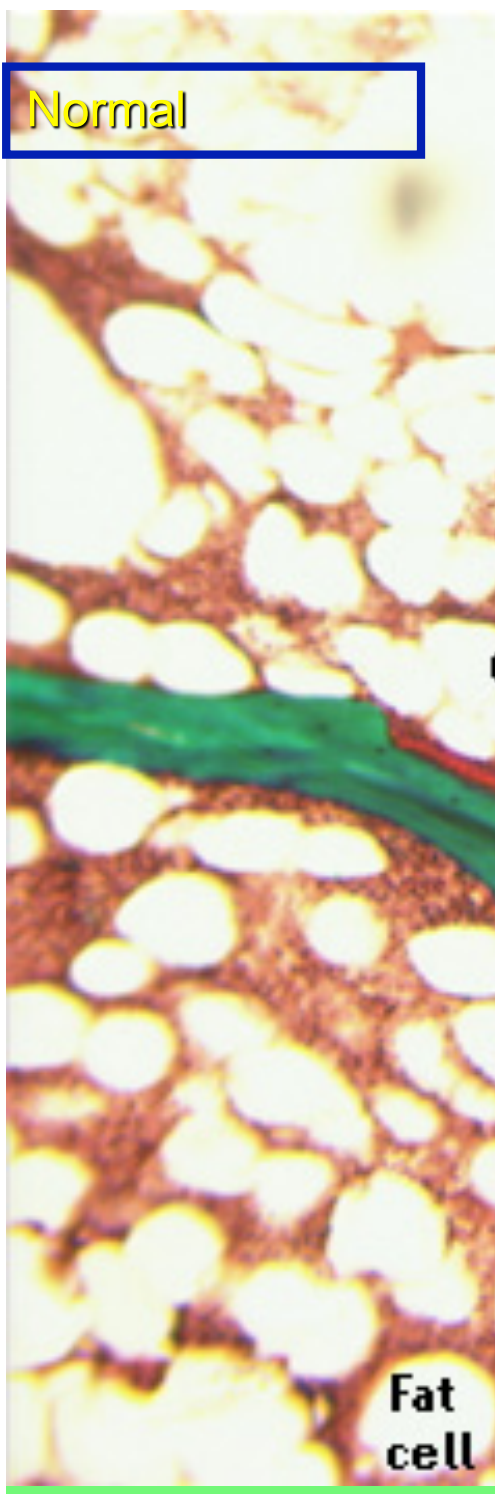
Osteomalacia

- Desorden en la mineralización de la matriz ósea
- Deficiencia de Vitamina D
- Hipofosfatemia (síndrome de Fanconi, hipofosfatemia ligada al X)
- Desórdenes de la matriz ósea Bone matrix disorders (Fibrogenesis imperfecta)
- Aluminio.

Osteomalacia

- Dolor oseo, debilidad proximal muscular
- Looser's zones (fracturas espontaneas multiples)
- Aumento de tejido osteioste
- Laboratorio: P04 bajo Deficiencia de VitD, Bajo Ca^{2+} , aumento de FAL

Normal



Fat cell



Pseudofractures in osteomalacia Looser-Milkman pseudofractures of the pelvis and left femoral neck (arrows) in a patient with osteomalacia. Courtesy of CJ Menkes, MD.

Aluminio

- Aluminio de la dieta
- Otros – Líquido de diálisis, hidróxido de aluminio
- Efectos :

1. Anemia (microcítica)

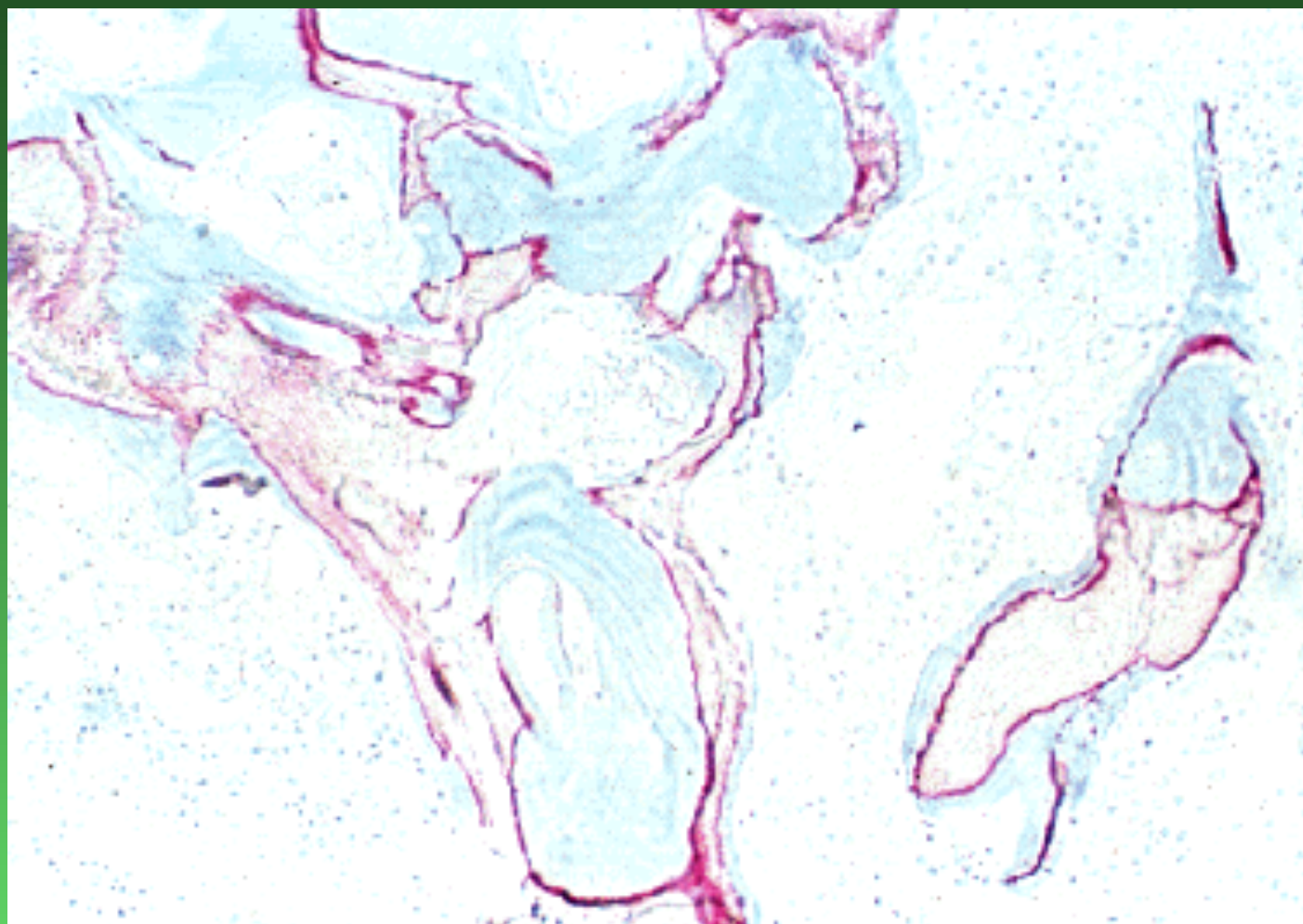
2. Encefalopatía (apraxia, demencia)

3. Supresión de la PTH (Enf ósea adinámica)

4. Hueso

Alteración en la calcificación, osteomalacia

Alt en la Proliferación celular, Enf Ósea adinámica



Aluminum deposition in bone Bone biopsy with Villanueva and aurintricarboxylic acid stains. Deposited aluminum appears as a red band at the osteoid-bone interface. Courtesy of L Darryl Quarles, MD.

Enfermedad ósea adinámica

- Reducción de la formación trabecular del hueso y la resorción

Enfermedad ósea adinámica

Causas

Intoxicación por Aluminio

Carencial

Exceso de vitamina D

Hipercalcemia

Diabetes Mellitus

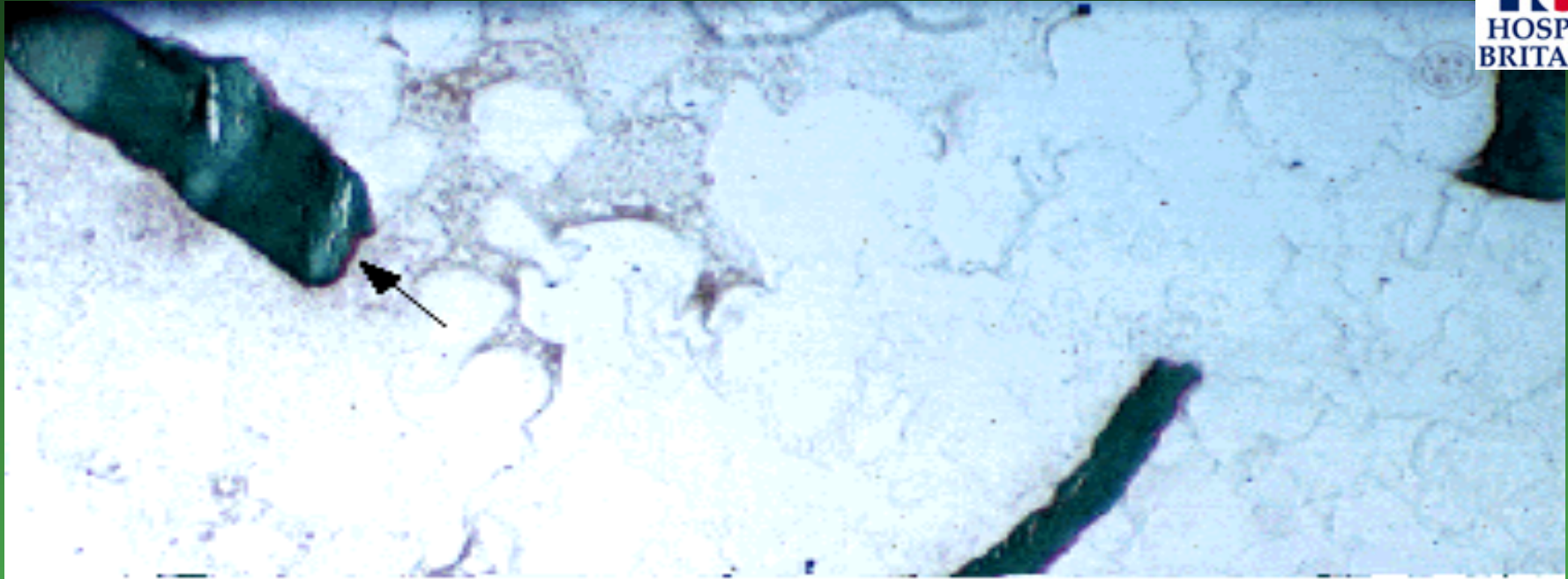
Edad avanzada

CAPD



PTH

- Inhibición de la PTH
- Toxicidad por aluminio
- A diferencia de la osteomalacia no hay aumento del osteoide o hueso descalcificado.



Prevalencia de la osteodistrofia en pacientes en HD

- Thai Study – 56 patients, bone biopsy
- 41% adynamic bone disease
- 29% hyperparathyroidism
- 20% mixed
- 4% osteomalacia

Changsirikulchai S et al, J Med Assoc Thai 2000; 83: 1223

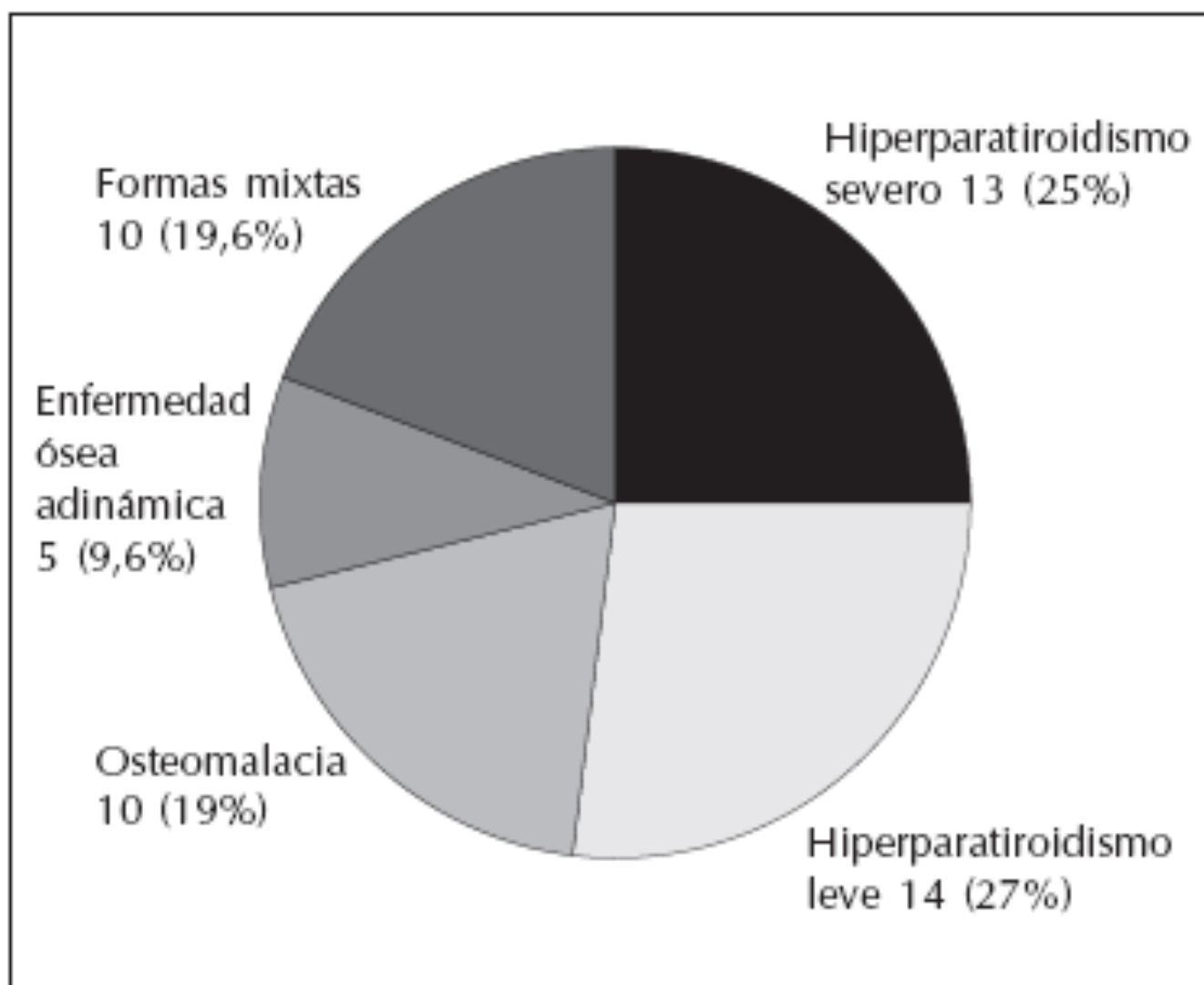


Fig. 1.—Distribución porcentual de las diferentes formas de osteodistrofia renal en Argentina (n = 52).