

# Metabolismul ionilor de Calciu, Fosfor si Magneziu

Constantin Bodolea

Tg.-Mures 2014

# Metabolismul $\text{Ca}^{2+}$

- 1,2 kg la 70 Kg
- 99% in os (hidroxiapatita)
- Intracelular ( $10^{-7}$  M) vs. Extracelular ( $2,5 \times 10^{-3}$  M)
- Calcemia = 8,5-10,5 mg/dL (2,125-2,625 mmol/L)
  - Ionizat (50%)
  - Legat de albumina (40%) 0,8 mg la fiecare 1 g Albumina
  - Complexe anionice (10%): sulfati, bicarbonati, citrati

# Funcțiile biologice ale $\text{Ca}^{2+}$

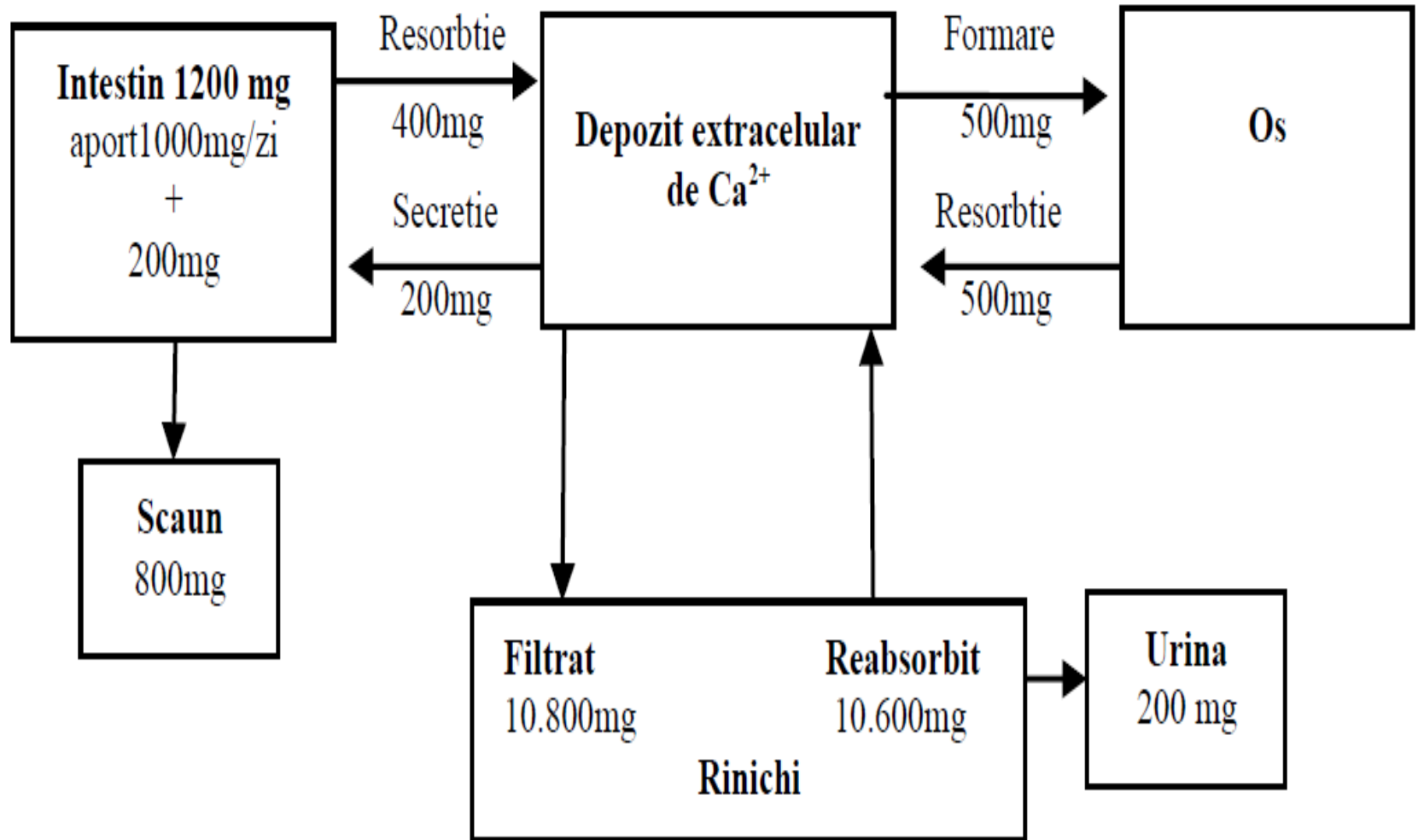
## Extracelular

- Mineralizare osoasa
- Excitabilitate membranara
- Coagulare

## Intracelular

- Activare neuronală
- Contractie musculară
- Secretie hormonală
- Activare enzimatică
- Crestere celulară

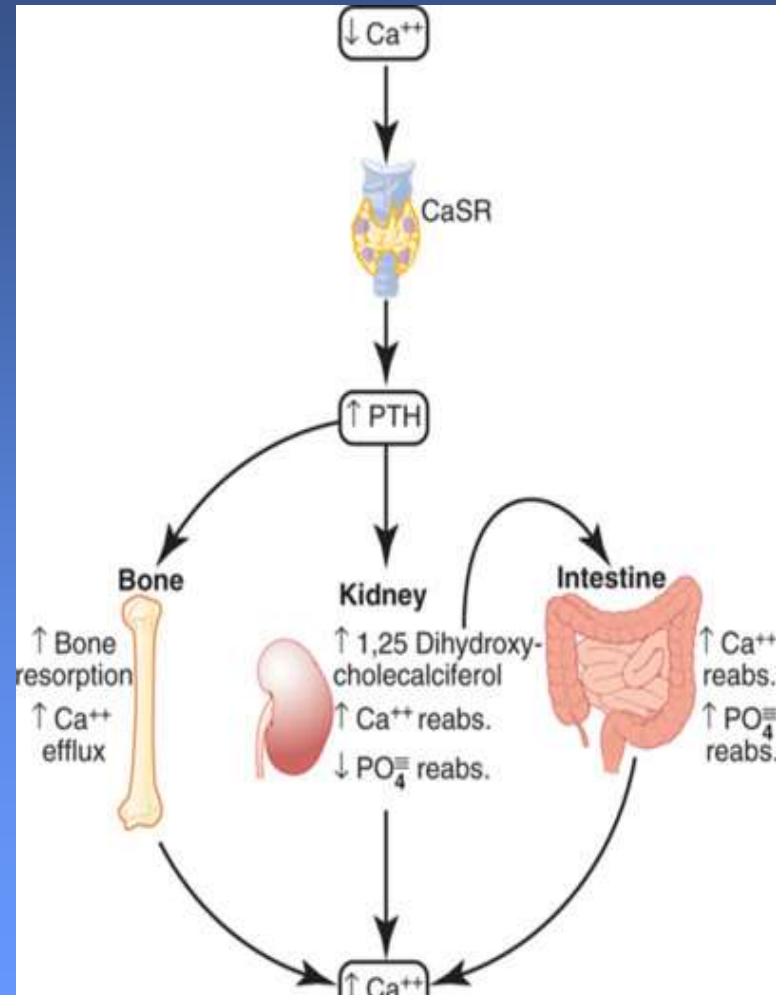
# Homeostazia $\text{Ca}^{2+}$



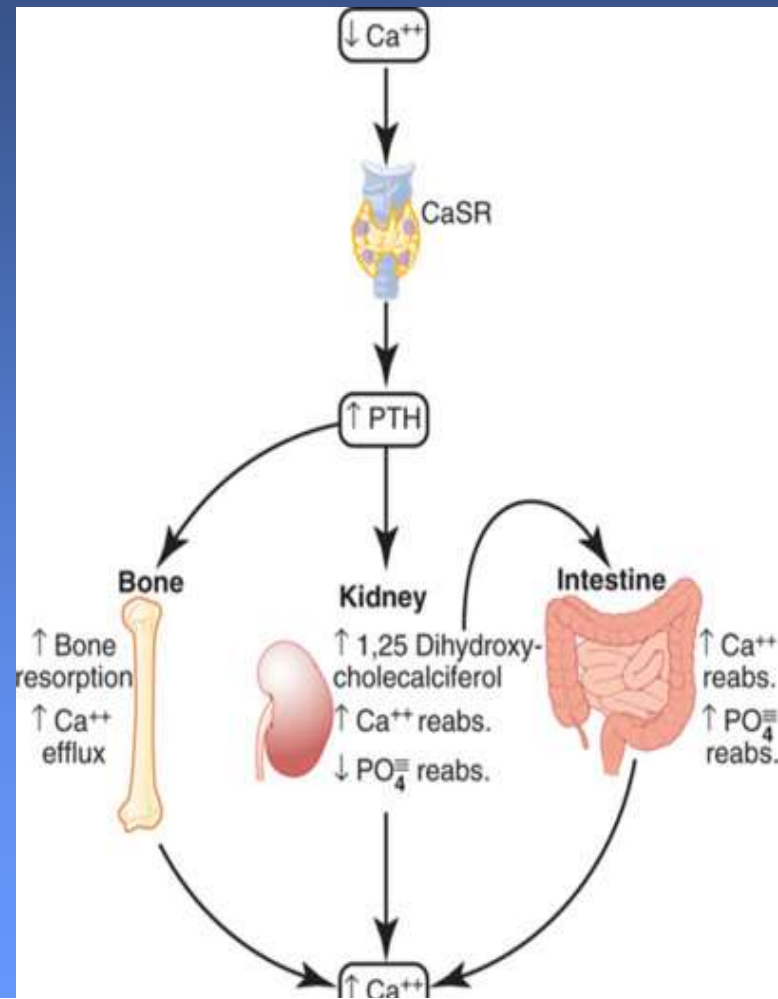
# Reglarea metabolismului $\text{Ca}^{2+}$

4 sisteme reglatoare:

- Receptorul Calciu Sensibil
- Parathormonul
- Vitamina D3 activata
- Calcitonina

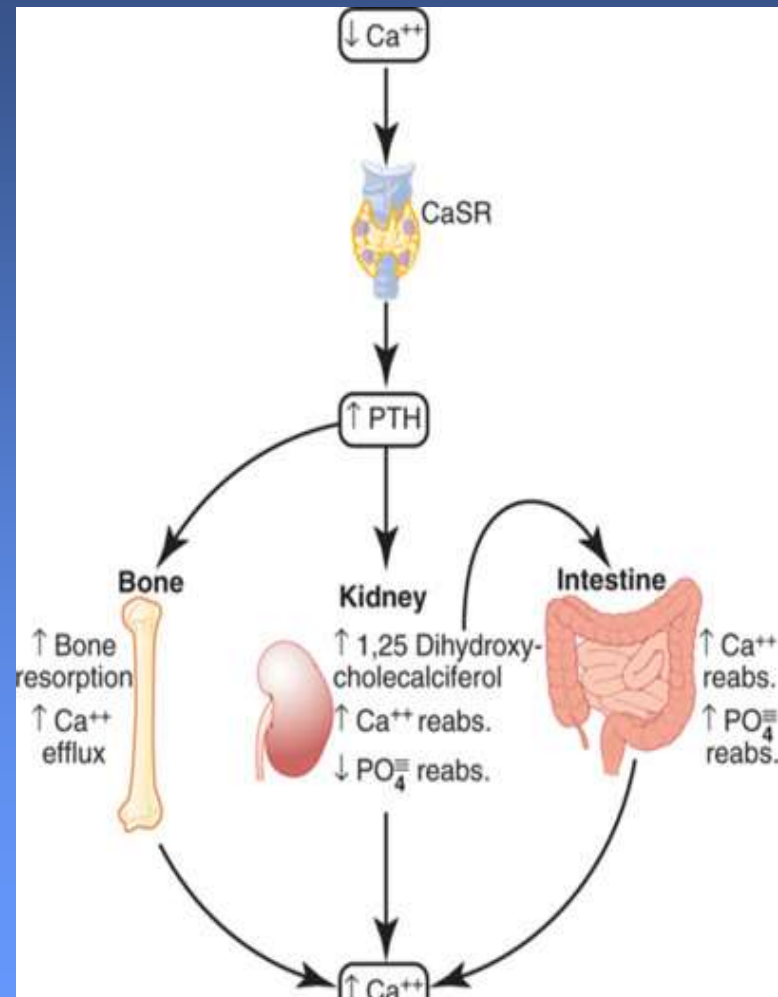


# Reglarea metabolismului $\text{Ca}^{2+}$



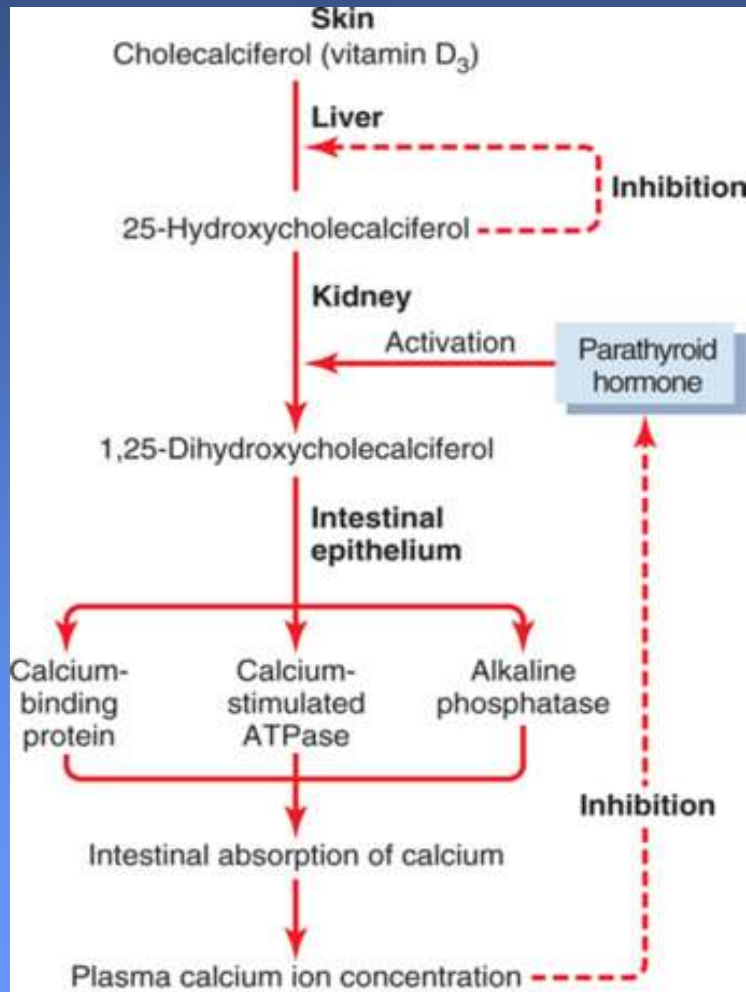
- Receptorul Calciu Sensibil
- Activat de hipercalcemie
- Inhibat de hipocalcemie
- Paratiroide
  - In hipocalcemie  $\rightarrow$   $\uparrow$  parathormon
  - In hipercalcemie  $\rightarrow$   $\downarrow$  parathormon
- Rinichi (ansa Henle)
  - In hipercalcemie  $\rightarrow$   $\downarrow$  reabsorbției de Ca
- Os
  - Inhibă activitatea osteoclastelor
  - Stimulează activitatea osteoblastelor
- Tiroida
  - In hipercalcemie stimulează calcitonina și osteogeneza

# Reglarea metabolismului $\text{Ca}^{2+}$

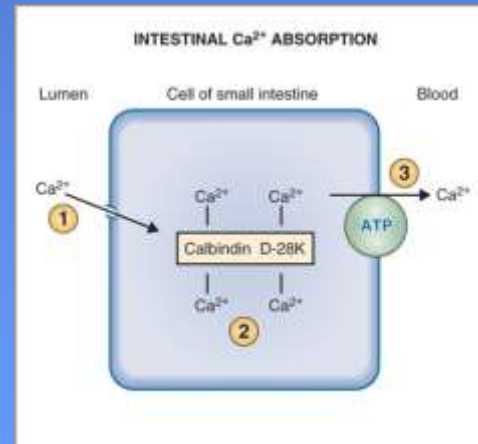


- Parathormonul
- Controlat de  $\Delta$  calcemiei ( $\pm 10\%$ )
- Inhibat de hipercalcemie, hipomagnezieimie,  $\uparrow$  calcitriol
- 3 mecanisme-tinte de interventie:
  1. Mobilizarea calciului din oase (demineralizare)
  2. Cresterea sintezei de calcitriol (activare alfa 1- hidroxilaza) renala  $\rightarrow$   $\uparrow$  absorbtiei Ca la nivel intestinal
  3. Cresterea reabsorbției Ca la nivel renal

# Reglarea metabolismului $\text{Ca}^{2+}$



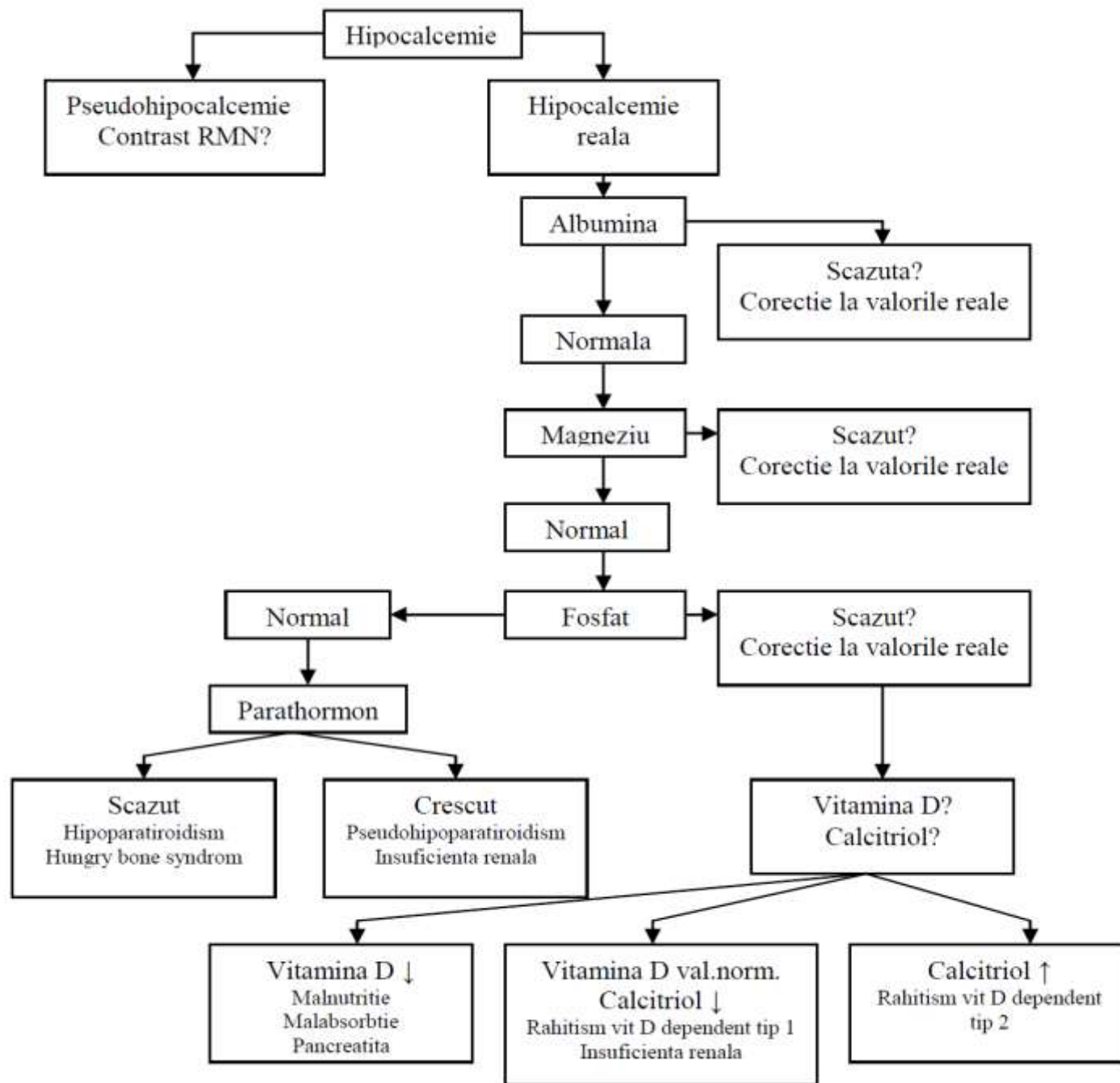
- Calcitriolul (1,25 dihidroxi vitamina D3)
- Stimulat de parathormon
- Inhibat de hipercalcemie, hiperfosfatemie
- 2 mecanisme-tinte de interventie:
  1. Mobilizarea calciului din oase (demineralizare) efect mediat prin PTH
  2. Cresterea absorbtiei  $\text{Ca}^{2+}$  la nivel intestinal





# Hipocalcemia

- Reducerea calcemiei <8,5 mg/dL
- Cauze:
  1. Pseudohipocalcemia
  2. Hipoalbuminemia
  3. Reducerea concentratiei de parathormon: genetic, autoimun, dobindita
  4. Rezistenta la parathormon
  5. Tulburari in metabolismul vitaminei D: aport, absorbtie, sinteza, activare
  6. Medicamentoase: anticonvulsivante, bifosfonati,citrat
  7. Conditii patologice diverse :pancreatita, socul septic, alcaloza respiratorie cronica, hungry bone syndrome, metastaze osoase osteoblastice



# Manifestari de laborator in suferintele asociate hipocalcemiei

Dereglarea	Fosfat	PTH	Vitamina D	Calcitriol
HipoMg	↑, <b>N</b>	↓	<b>N</b>	↓, <b>N</b>
Vit D deficit	↓	↑	↓	↑, ↓, <b>N</b>
Hipoparathir.	↑	↓	<b>N</b>	↓
Phipoparathir.	↑	↑	<b>N</b>	↓
Insuf Hep.	↓	↑	↓	↓, <b>N</b>
Insuf Ren.	↑	↑	<b>N</b>	↓
Sdr.Nefrotic	↓	↑	↓	↓, <b>N</b>
Rahitism vDI	↓	↑	↑, <b>N</b>	↓
Rahitism vDII	↓	↑	↑, <b>N</b>	↑, <b>N</b>

# Manifestarile clinice ale hipocalcemiei

- **Manifestari neuromusculare**
  - Oboseala musculara si fatigabilitate
  - Parestezii circumorale , degete, limba
  - S. Chvostek, s.Trousseau (spasm carpopedal)
- **Manifestari cardiovasculare**
  - Q-T prelungit
  - Aritmii
  - Hipotensiune arteriala
  - Cardiomiopatie cu insuficienta cardiaca congestiva
- **Manifestari ale sistemului nervos central**
  - Alterarea statusului mental, iritabilitate
  - Pseudotumor cerebri
  - Calcificari vasculare ale ganglionilor bazali

# Tratamentul hipocalcemiei

- **Hipocalcemia acuta**

- Gluconat de calciu 10% (1g=93 mg Ca elemental): 1-2 f in 50mLG5% in 10-20 min.apoi 0,3 mg/kg/h apoi per os.
- Clorura de calciu 10% (1g=273 mg Ca elemental): corectia mai rapida
- 2-3 mg/dL necesita aproximativ 1 g Ca elemental
- Hipomagneziemia necesita corectie (8 mEq)
- Hiperfosfatemia necesita corectie (chelanti, HD)
- Posttiroidectomie sau IRC cu osteodistrofie Calcitriol 1-2  $\mu$ g po sau iv

- **Hipocalcemia cronica**

- Corectarea cauzei
- Calciu elemental po 500-1000 mg
- Calcitriol 0,1-1  $\mu$ g po
- Vitamina D:
  - colecalciferol 500-1000U/zi,
  - ergocalciferol 25.000-50.000 U 3 ori pe saptamina

# Principalele preparate de calciu

<b>Compus</b>	<b>Tableta (mg)</b>	<b>Ca<sup>2+</sup> elemental</b>
Calciu gluconat	<b>500</b>	<b>45</b>
Calciu carbonat	<b>1250</b>	<b>500</b>
Calciu lactat	<b>650</b>	<b>84</b>
Calciu citrat	<b>950</b>	<b>200</b>
Calciu fosfat.	<b>1565</b>	<b>600</b>
Calciu acetat	<b>668</b>	<b>167</b>
Calciu glubionat	<b>5 mL</b>	<b>115</b>

# Hipercalcemia

- Cresterea Calcemiei  $>11$  mg/dL
- Cauze:
  1. Mobilizarea excesiva (demineralizare) a  $\text{Ca}^{2+}$  din oase
    - a. Hiperparatiroidism primar (adenom secretant)
    - b. MEN tip 1, 2A
    - c. IRC (HPTiroidism II, III)
    - d. Imobilizare prelungita , malignitate
  2. Absorbția intestinală exagerată de  $\text{Ca}^{2+}$ 
    - a. boli granulomatoase
    - b. sindrom lapte alcaline
  3. Scaderea eliminării renale de  $\text{Ca}^{2+}$ 
    - a. diuretice tiazidice
    - b. hipercalcemia hipocalciurică familială
  4. Medicatie  
Litium, vitamina D, A, estrogeni

# Manifestările clinice in hipercalcemie

- Afectare ubicuitara, functie de severitate si rata de crestere
- **Usoara** (10,5-11 mg/dL; **medie** (12-13,9 mg/dL); **severa** (>14 mg/dL)
- S. generale: oboseala, apatie
- S. neurologice: confuzie, letargie, hipotonie, stupor, coma
- S. cardiovasculare: Q-T scurt, aritmii, blocuri, HTA
- S.renale: DI nefrogen, deshidratare, nefrocalcinoza, litiaza
- S.G-int: greata, varsaturi, inapetenta, ileus, pancreatita
- S. osteoarticulare: dureri, artrite, osteite, osteoporoza
- Calcifieri: oculare (“**red eye syndrome**”), vasculare.



# Diagnosticul hipercalcemiei

- **Pasul 1:** Confirmarea hipercalcemiei si excluderea unor cauze false
- **Pasul 2:** Examen clinic-paraclinic al unor cauze producatoare
- **Pasul 3:** Diagnostic al unor complicatii pe organe tinta
- **Pasul 4:** PTH, PTH rP, Vitamina D
- **Pasul 5:** Raportul Clereance Ca/Creatinina
- **Pasul 6:** Scanner sestamibi (indicatie de chirurgie), alte investigatii orientate spre diagnostic etiologic

# Tratamentul hipercalcemiei acute

- Hidratare optima (agresiva?, furosemid?)
- Inhibarea demineralizarii osoase
  - Calcitonina 2-4 U/kg la 8 ore
  - Bifosfonati
    - Pamidronat 30-90 mg in 200 mL NaCl, 4 ore
    - Zolendronate 4 mg in 50 mL NaCl in 15 min
- Inhibarea absorbtiei intestinale de calciu
  - Prednison 20-30 mg/12 ore
- Hemodializa (la calcemii >14 mg/dL)

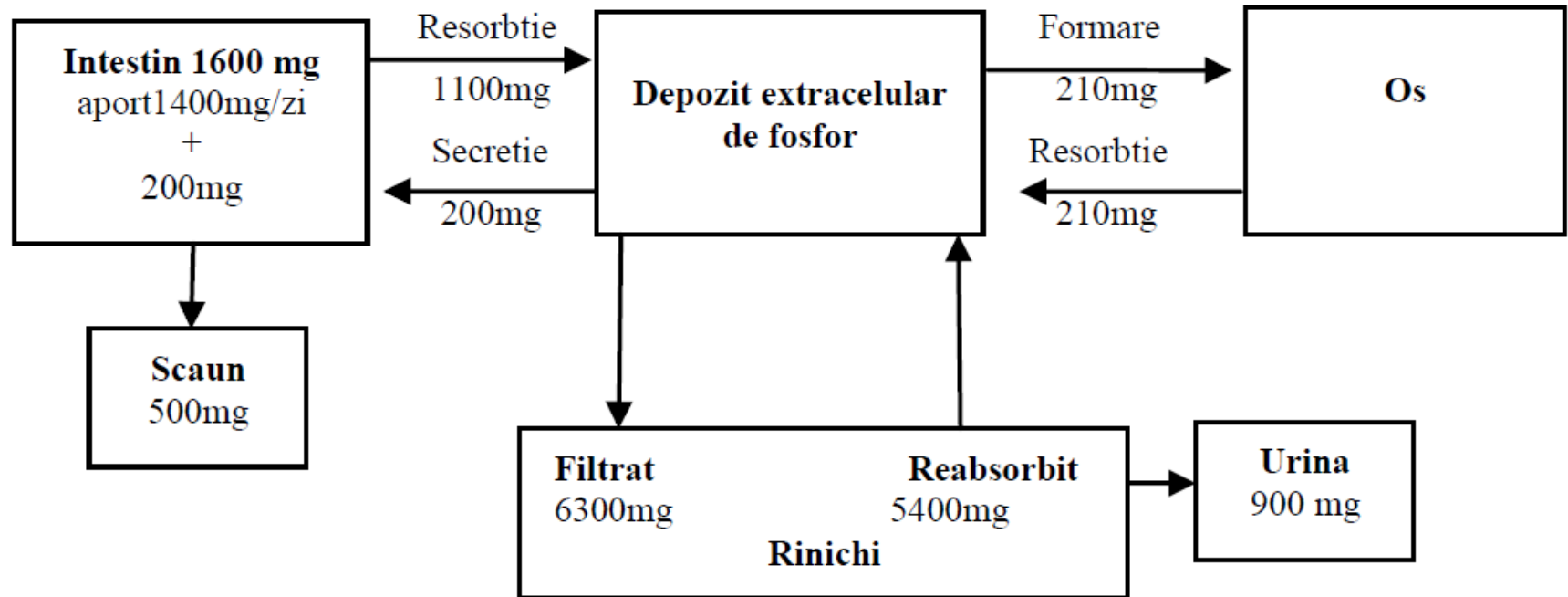
# Tratamentul hipercalcemiei cronice

- Corectarea cauzei producătoare
- Hidratare optima
- Hiperparatiroidism primar, secundar
  - Cinacalcet (agonist de Ca sensibil receptor)  
30-120 mg/zi
  - Estrogeni
  - Dieta saraca in calciu
  - Reducerea sintezei de vitamina D (clorochina, ketoconazol)
- Inhibarea absorbtiei intestinale de calciu
  - Prednison 20-30 mg/12 ore

# Metabolismul ionului de fosfor

- 0,7 kg la 70 Kg (1% ca fosfor si fosfat in mediul intern)
- 85% in os si dinti, 14% in tesuturi moi, 1% LEC
- Intracelular (75% AMP, ATP, CPK) > Extracelular
- Plasma 70 % forma organica, 30% anorganica (forma bivalenta  $\text{HPO}_4^{2-}$  )
- 10% din forma anorganica este legata de albumina
- Fosfatemia = 3-4,5 mg/dL prin echilibru absorbtie-excretie
  - Duodenal (cotransport cu Na): + calcitriol, - calcitonina
  - Jejun-ileon: +continut redus local de fosfor
  - FGF-23: stimuleaza eliminare renala, inhiba absorbtia intestinala (activarea 1-alfa hidroxilazei, activarea vitaminei D3)
  - Renal
    - Eliminare: cortizon, dopamina, diuretice, hipervolemie, acidoza metabolica
    - Retinere: hipoCa, HiperMg, insulina, hipovolemie, alcaloza metabolica

# Homeostazia ionului de fosfor



# Hipofosfatemia

- Scaderea fosfatemiei <2,5 mg/dL
- Usoara (2.0-2.5 mg/dL), medie (1.0-1.9 mg/dL), severa (<1 mg/dL)
- Cauzele principale:
  - Schimburi intercelulare: insulina, catecolamine, glucoza, hiperalimentatie, refeeding syndrome, crestere celulara intensa
  - Reducerea absorbtiei intestinale: malabsorbtie, maldigestie, chelatori de fosfati, hipovitainoza D3, alcoolism
  - Pierderi renale: sindroame genetice si hiperparatiroidism primar si secundar
  - Medicatie: diuretice, corticoizi, bifosfobnati, antineoplazice, fier, antibiotice aminoglicozide, etc

# Manifestarile clinice ale hipofosfatemiei

- **S. neurologice:** confuzie, iritabilitate, anorexie, ataxie, disartrie, convulsii, coma
- **S. cardiovasculare:** cardiomegalie, depresie miocardica
- **S. osteomusculare:** astenie, rabdomioliza, fragilitate osoasa, fracturi
- **S. hematologice:** hemoliza ( $\downarrow$ 2,3 DPG,  $\downarrow$ ATP), fagocitoza, imunosupresie, trombocitopenie
- **S. metabolice:** alterarea met Glucidic, insulinirezistentă
- **M. renale:**  $\downarrow$ FG, calciurie, magneziurie
- **M. respiratorii:** oboseala musculara, afectare diafragm, sevraj dificil

# Tratamentul hipofosfatemiei

- Formele severe sau medii simptomatice
- Dozele obisnuite sunt de 1 mmol/kg/zi, maximum 7,5 mmol/ora, diluat in infuzie continua, corectie in 48 h.
- Solutii de fosfat de sodiun sau de potasiu.
- 1 mmol fosfat = 3,1 mg
- Atentie la hipocalcemie!

**Table 21.4** Intravenous phosphorus (mmol) repletion protocol

Serum phosphate	Weight (40–60 kg)	Weight (61–80 kg)	Weight (81–120 kg)
<0.32 mmol/L (<1 mg/dL)	30	40	50
0.32–0.54 mmol/L (1–1.7 mg/dL)	20	30	40
0.58–0.7 mmol/L (1.8–2.2 mg/dL)	10	15	20



# Hiperfosfatemia

- Cresterea fosfatemiei >4,5 mg/dL
- Cauze:
  - Transfer extracelular de fosfor: rabdomioliza, sd.liza tumorală, hemoliza, acidoză severă (cetoacidoză), catabolism sever
  - Scaderea excreției renale: IRA, IRC, hipoparatiroidism
  - Medicamente: bifosfonati, amfotericina B, vitamina D în exces

# Manifestarile clinice ale hiperfosfatemiei

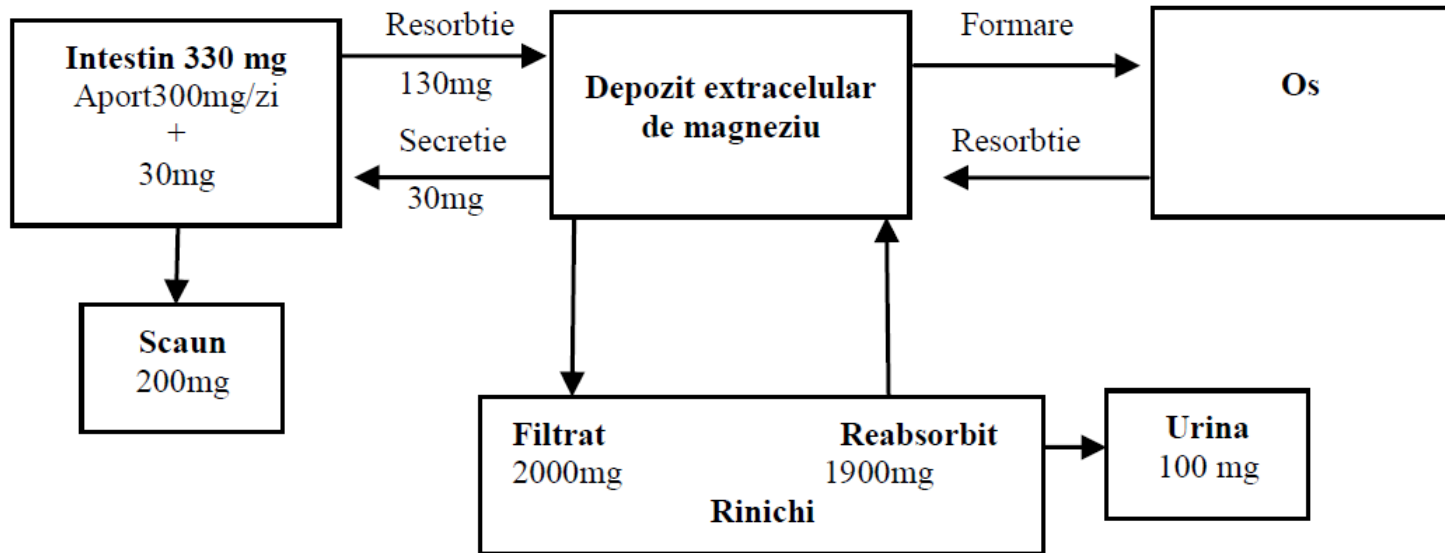
- Sunt direct legate de hipocalcemia care o induce in mod secundar
- Depozite calciu fosfat in vase si muschi
- Factor de risc independent pentru mortalitate in IRC std 4,5.

# Tratamentul hiperfosfatemiei

- Forma acuta:
  - hidroxid de aluminiu in formele medii sau severe cu functie renala pastrata
  - hemodializa in functia renala compromisa
- Forma cronica:
  - Restrictie dietara
  - Chelanti de fosfati
    - Calciu carbonat, acetat
    - Sevelamer Hcl (*Renagef*)
    - Lanthum carbonat (*Fosrenol*)

# Metabolismul ionului de magneziu

- Al 2-lea cation celular, 25 g la 70 kg
- 67% oase, 20% muschi, 12% alte tesuturi, 1% extracelular
- Rol reglator in sisteme enzimatice: fosfataze, kinaze, ATP-aze
- Magneziemia = 1,7-2,7 mg/dL (1,4-2,3 mEq/L)

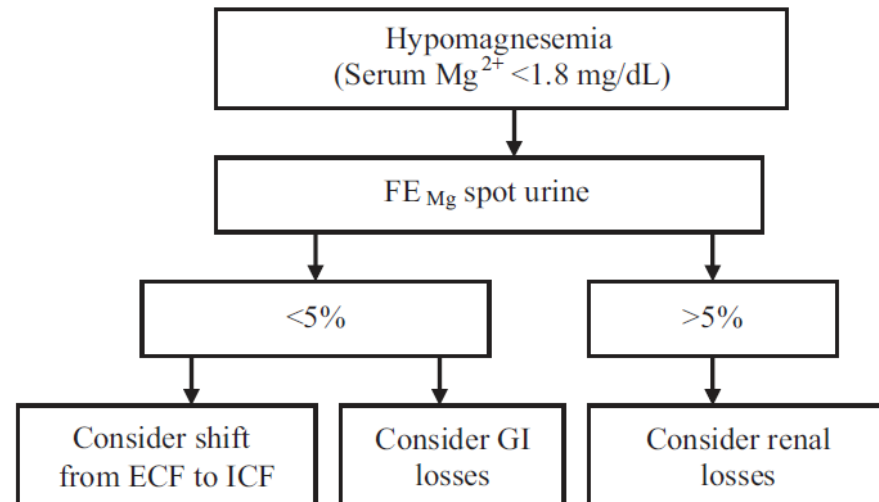


# Hipomagneziemia

- Scaderea concentratiei  $<1,7$  mEq/dL
- Cauze majore:
  - Scaderea aportului
    - Malnutritie, Inanitie, Alcoolism
  - Scaderea absorbtiei intestinale
    - Malabsorbție, diaree, aspiratie prelungita, fistule, intestin scurt
  - Pierderi urinare
    - Disfunctii ereditare enzinatice, hipercalcemie, cetoacidoza
  - Interferente medicamentoase
    - Diuretice, PPI, antibiotice, imunosupresive, citostatice

# Manifestarile clinice si diagnosticul hipomagneziei

- Identice cu ale hipocalcemiei
- Frecvent insotita de hipocalcemie si hipokaliemie
- Magnezie normala cu deficit tisular important!
- Test de incarcare cu Mg: 2,4 mg/kg in G5% in 4 ore, daca Mg urinar este <70% din valoarea infuzata Mg este deficitar!



# Tratamentul hipomagneziemiei

- Sulfat de magneziu 2 ml 50% (8 meq/L) diluata in 100 ml NaCl in 10 minute la cei cu convulsii aritmii, iritabilitate NM,
- Tinta corectiei este la cei  $<1$  mg/dL
- La cei cu valori  $>1$  mg/dL, se administreaza 4-8 ml in 1000 NaCl/12-24 ore

# Hipermagneziemia

Cresterea concentratiei serice  $>2,7$  mg/dL

Cauze:

Suferinte sistemice:

IRA, Insuf adrenală, Acromegalie

Administrare de Mg la FG scăzut

Laxative și antiacide conținând Mg, terapie Mg

Administrare de Mg la FG normal

Preclamsia tratată cu Mg (mama și fat)



# Manifestările clinice din hipermagneziemie

<b>Manifestare</b>	<b>Magneziemie (mg/dL)</b>
Greturi, varsaturi	3,6-6,0
Oboseala musculara, sedare, hiporeflexie	4,8-8,4
Bradycardie , hipotensiune	6,0-12
Areflexie, paralizie respiratorie, coma	12,0-18,0
Stop cardiac.	>18,0

# Tratamentul hipermagneziei

- Corectarea cauzei
- Expandare volemica , diuretic
- Administrarea de gluconat de calciu 15 mg/kg in 4 ore (antagonizarea efectelor cardiovasculare si neuromusculare)
- Hemodializa

Mulumesc pentru atentie!