

PATOLOGIE ENDOCRINE E CHIRURGIA: INNOVAZIONI TECNOLOGICHE E TRATTAMENTI MINI-INVASIVI TIROIDE, PARATIROIDI, PANCREAS E SURRENI



Ferrara, 7 dicembre 2012
Hotel Duchessa Isabella

DEFICIT DI VITAMINA D E IPERAPARATIROIDISMO SECONDARIO

Paola Franceschetti

Università degli Studi di Ferrara

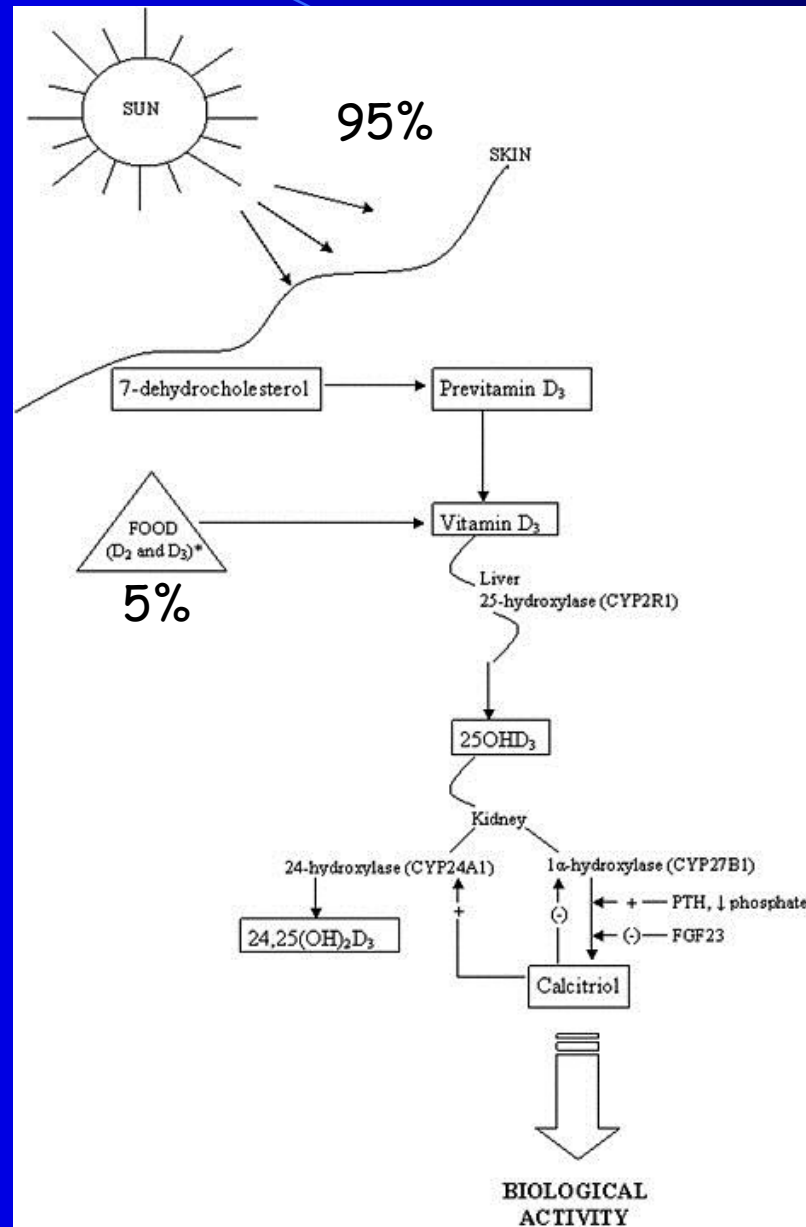


Dipartimento di Scienze Mediche
Sezione di Endocrinologia
Direttore Prof. Ettore degli Uberti



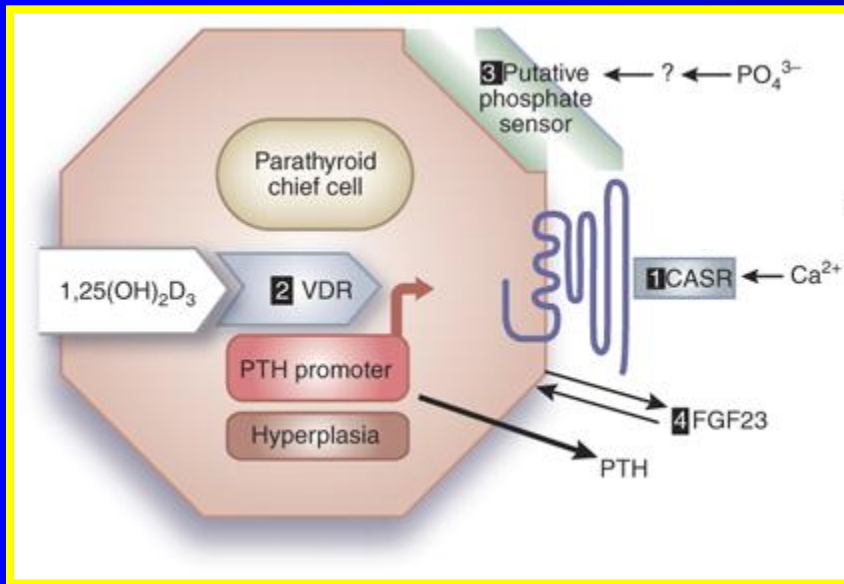
VITAMINA D ed IPERPARATIROIDISMO

METABOLISMO VITAMINA D



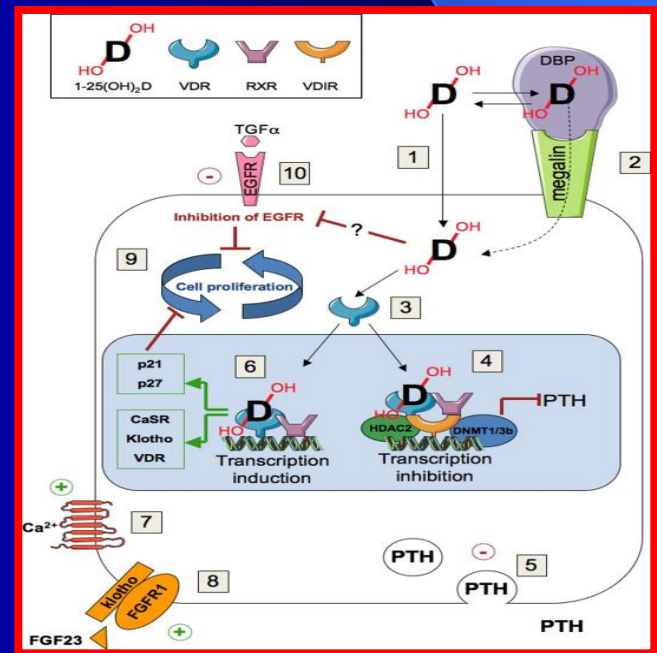
VITAMINA D ed IPERPARATIROIDISMO

Effetti diretti

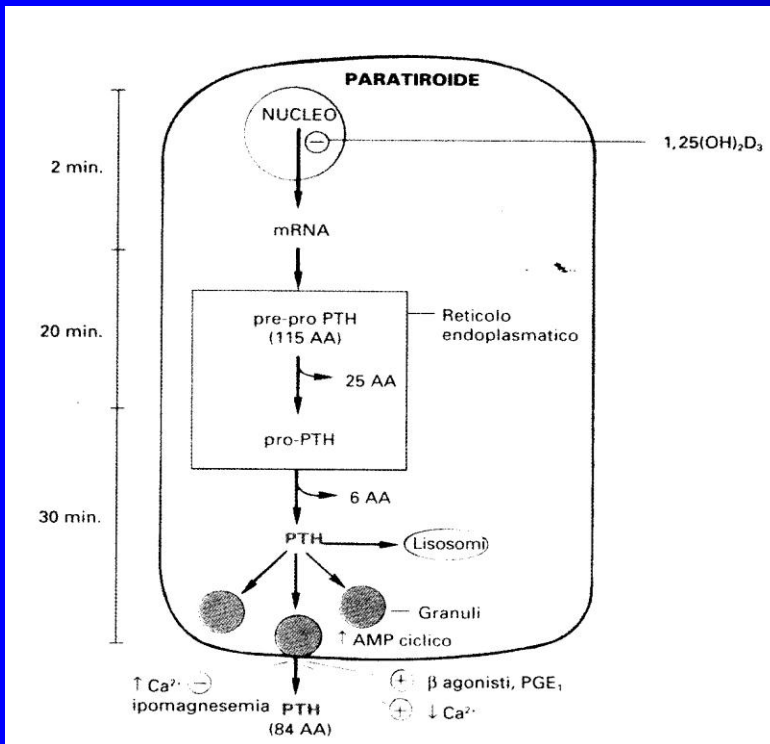


A livello delle cellule paratiroidi ha azione anti-proliferativa meccanismo verosimilmente VDR-indipendente che coinvolge il pathway EGFR/TGF α

Il recettore della vitamina D (VDR) è una proteina nucleare presente in 30 tipi cellulari differenti tra cui le cellule paratiroidi



Effetti diretti → VDR



A livello delle cellule paratiroidee
reprime l'espressione del gene del PTH e
la sintesi di PTH

aumenta l'espressione del gene
codificante VDR

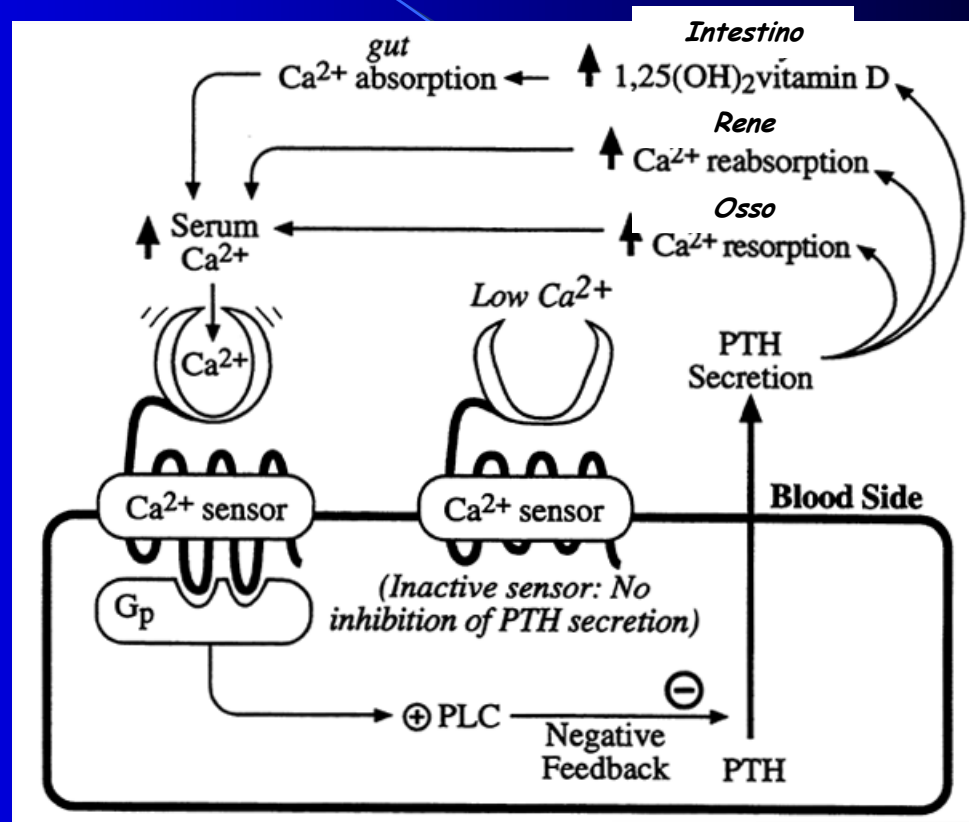
regola in senso stimolatorio
l'espressione di CaSR



Effetti indiretti → Calcemia

La sintesi del PTH è controllata dalle concentrazioni di Ca^{++} nei fluidi extracellulari

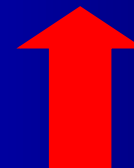
↓ Ca → ↑ PTH



Release rapido di Ca^{2+} e alcali dall'osso

Aumento di riassorbimento minerale

Aumento del turnover osseo

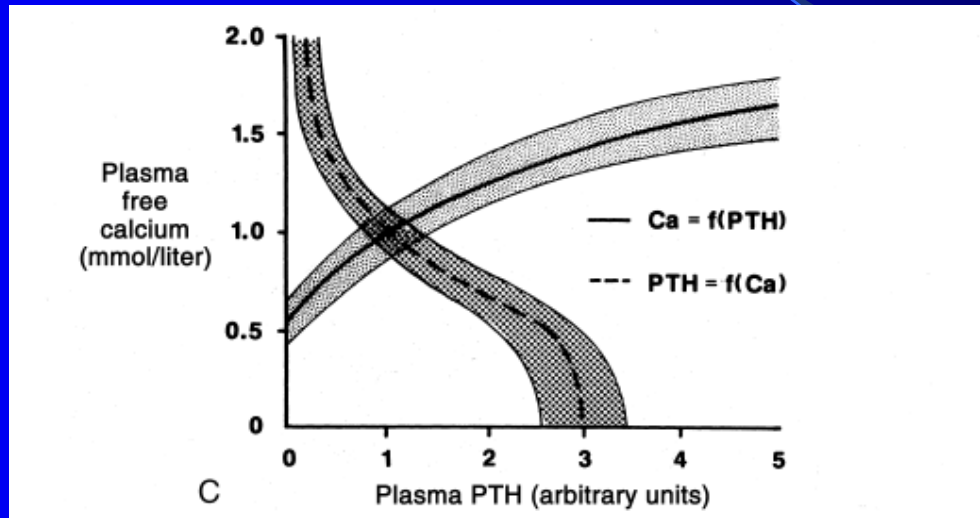


Ca

calciuria riassorbitiva



PTH → Calcemia



Esocitosi del PTH dalle cellule paratiroidi
Riduzione della degradazione intracellulare di PTH
Aumento dell'attività del gene del PTH
Aumento della proliferazione delle cellule paratiroidi

secondi/minuti
minuti/1 ora
ore/giorni
giorni/settimane

Mantenimento minute-to-minute
del bilancio calcico



VITAMINA D ed IPERPARATIROIDISMO

Holick M. N Engl J Med 2007;357:26-281

Vitamina D

Organi bersaglio

Intestino

Migliora l'assorbimento di calcio e fosforo

Osso

Promuove la sintesi della matrice proteica
la mineralizzazione ossea

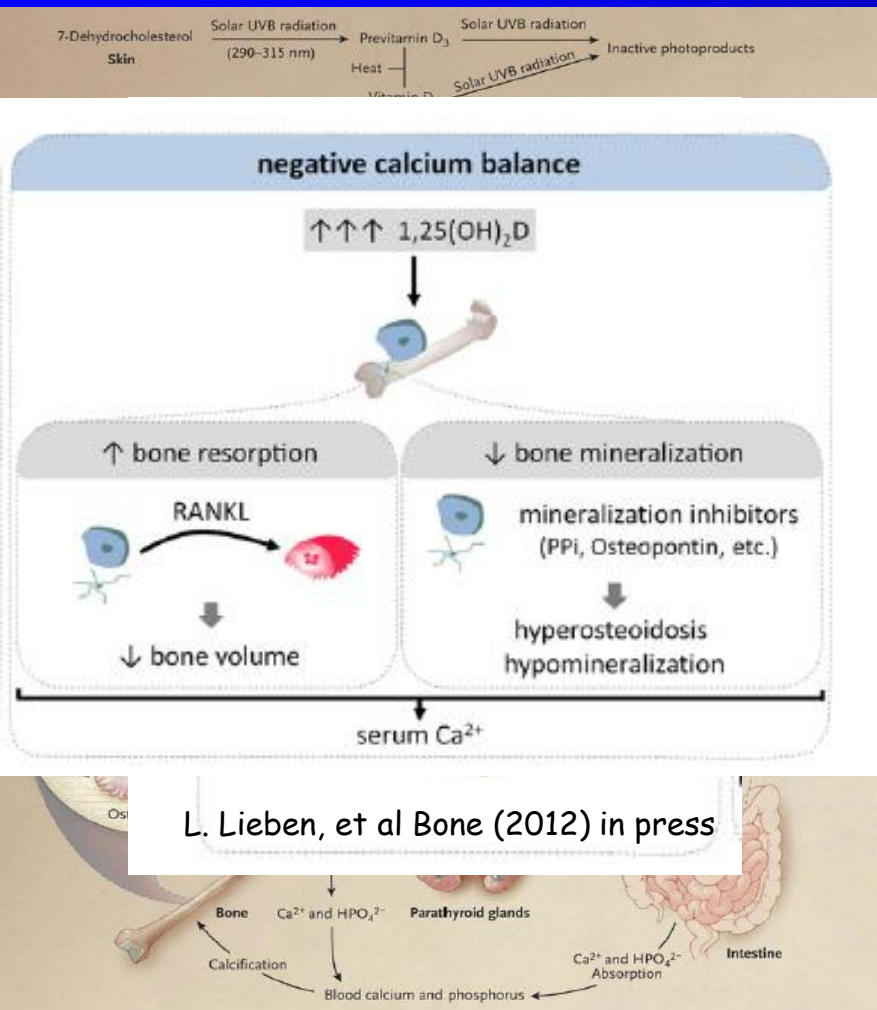
Stimola la sintesi di mediatori della osteoclastogenesi
Stimola il riassorbimento osseo

Reni

Inibisce la sintesi di $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$

Induce quella di 24-idrossilasi

Migliora il riassorbimento di calcio e fosfati



L. Lieben, et al Bone (2012) in press

Mantenimento day-to-day del
bilancio calcico



Marcata Carenza alimentare di calcio

-60%

Scarso introito di calcio (-25%)

Basso calcio sierico

↑ PTH

↑ 1,25 (OH)₂ D

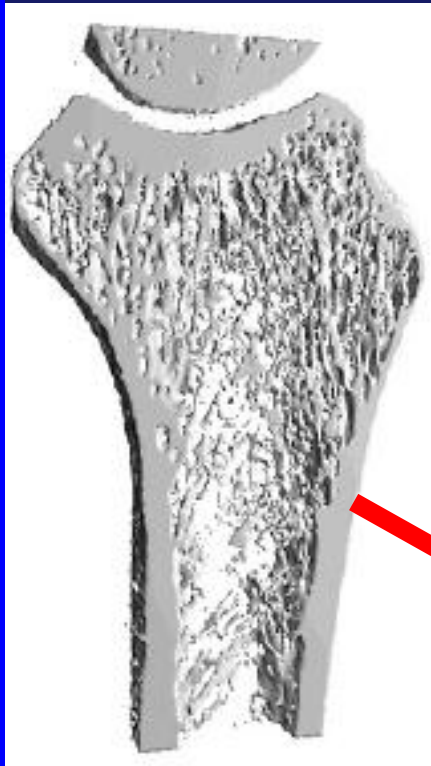
↑ Escrezione PO₄

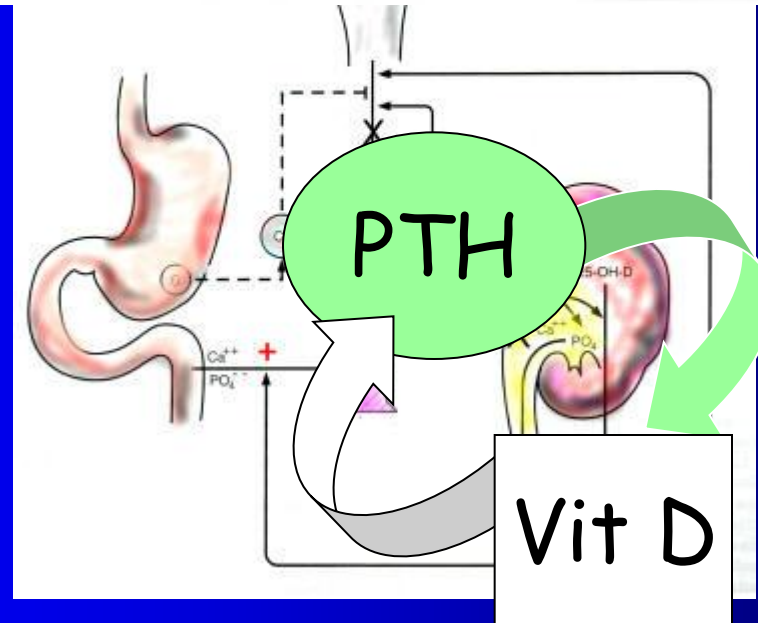
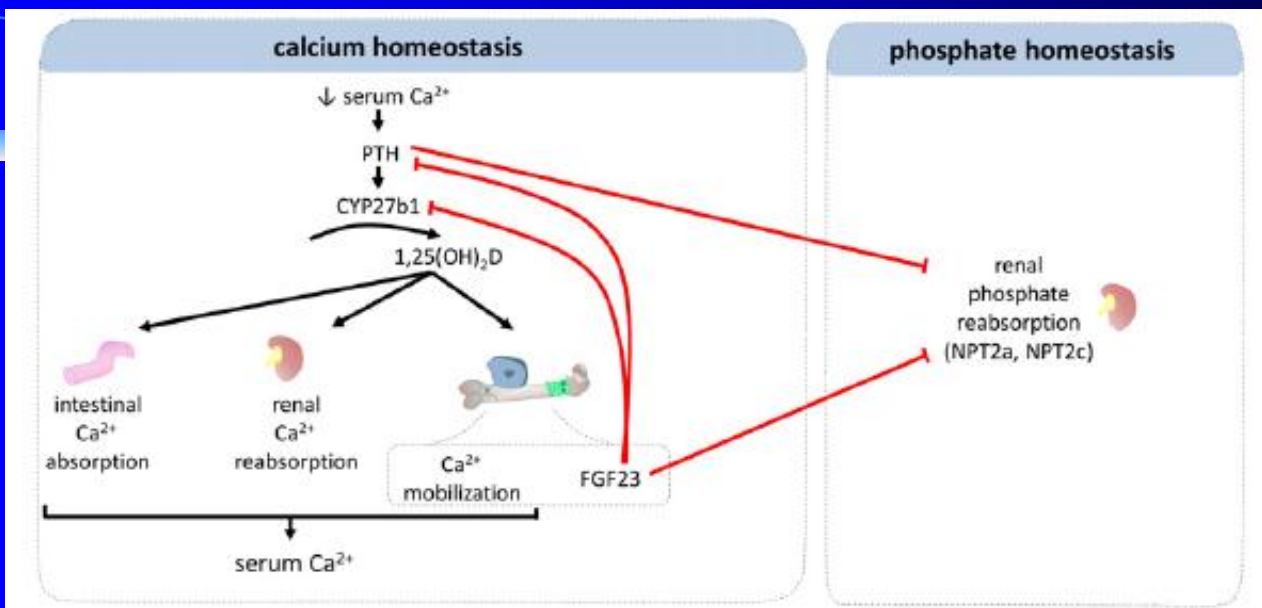
↑ Assorbimento intestinale di Calcio e Fosforo

Bilancio osseo negativo

Normale calcio sierico

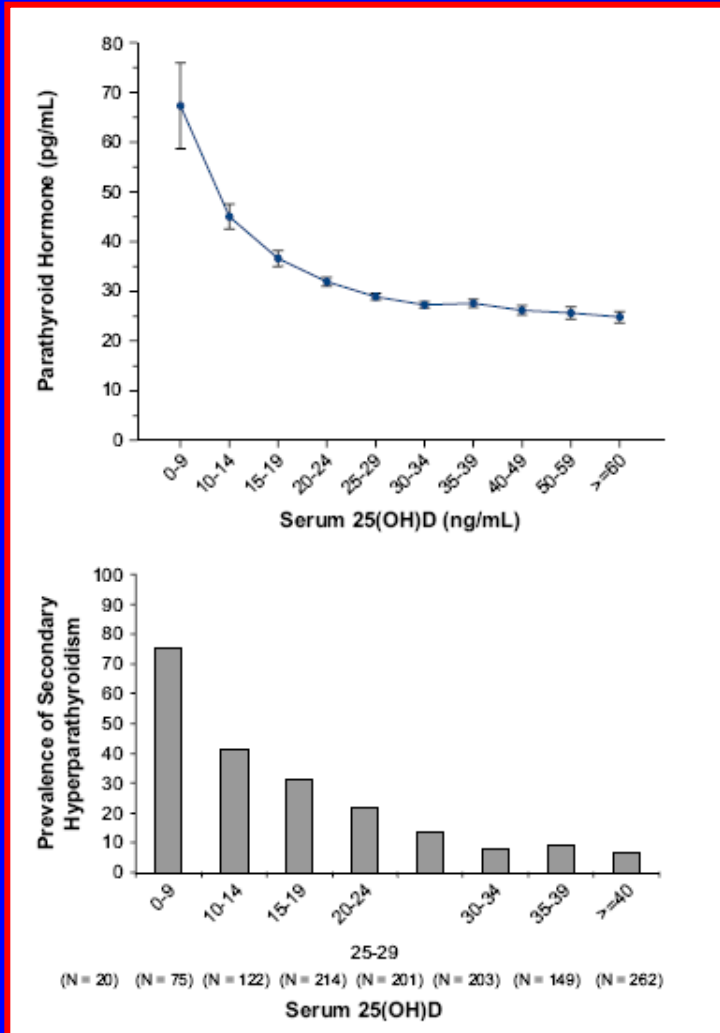
Normale fosfato sierico





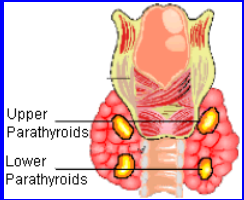
VITAMINA D ed IPERAPARATIROIDISMO

Vit D → PTH



Serum PTH values began to increase with 25(OH)D or calcifediolo concentrations less than 29.8 ng/ml





IPERPARATIROIDISMO

PRIMARIO: secrezione inappropriatamente elevata di Paratormone (PTH) per alterazione primitiva delle paratiroidi

SECONDARIO: secrezione appropriatamente elevata di PTH in risposta a condizioni che tendono a provocare ipocalcemia. La causa dell'eccessiva e continua secrezione di PTH è situata al di fuori delle paratiroidi

TERZIARIO: secrezione inappropriatamente elevata di PTH per alterazione primitiva delle paratiroidi, in seguito ad iperstimolazione



Cause di iperparatiroidismo secondario

Non Renali

- Deficit di vitamina D
 - Ridotto apporto alimentare*
 - Ridotta esposizione solare*
 - Malassorbimento*
 - Chirurgia del tratto gastroenterico superiore*
 - Epatopatie*

- Resistenze alla vitamina D
 - Resistenza al PTH
 - Altri

Renali

- *In corso di insufficienza renale cronica*
- *In emodialisi*



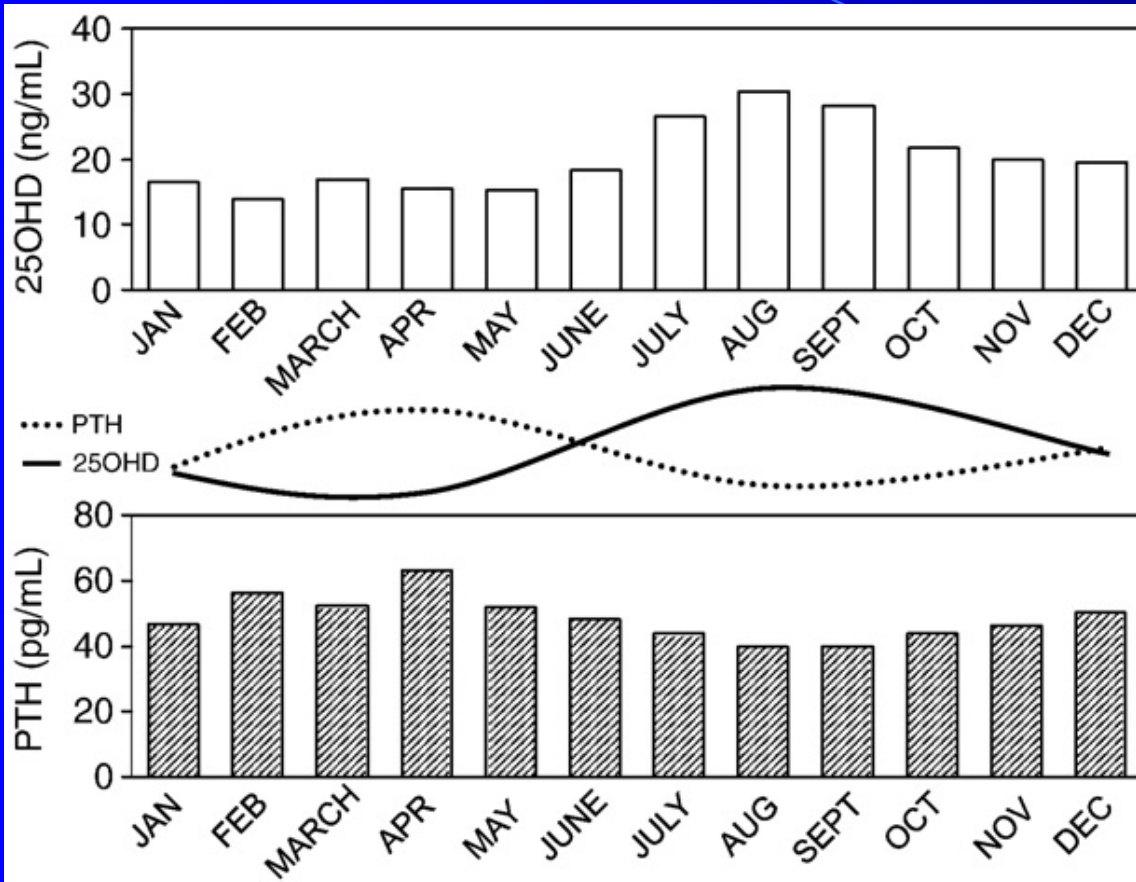
10 minuti di esposizione al sole a braccia e gambe scoperte



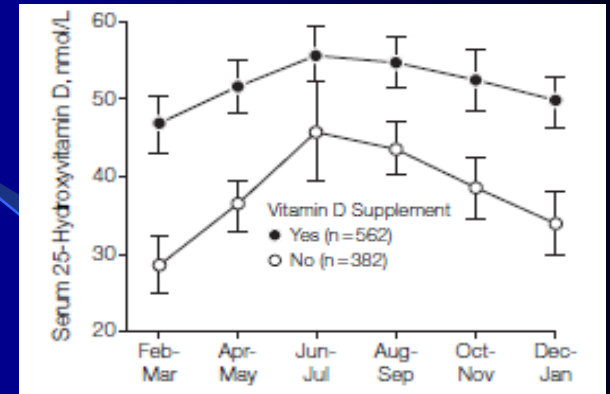
3000 U di vitamina D

25-OH vitamina D sierica (ng/ml)	Stato vitaminico
≤ 10	Carenza grave
10-20	Carenza
21-29	Insufficienza
≥ 30	Sufficienza
>150	Tossicità

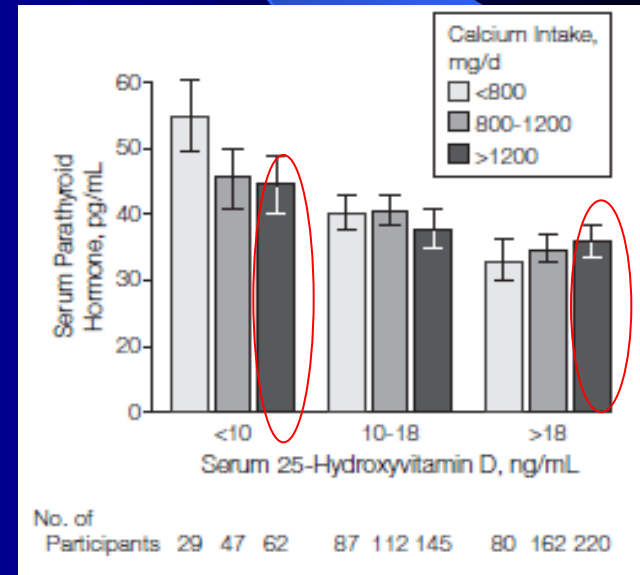
VITAMINA D ed IPERPARATIROIDISMO



Mean concentration of 25OHD and of PTH when grouping subjects according to the month of enrolment



Steingrimsdottir L et al. JAMA 2005, 294: 2336



PTH levels vary according to

Ca⁺⁺

P

FGF-23

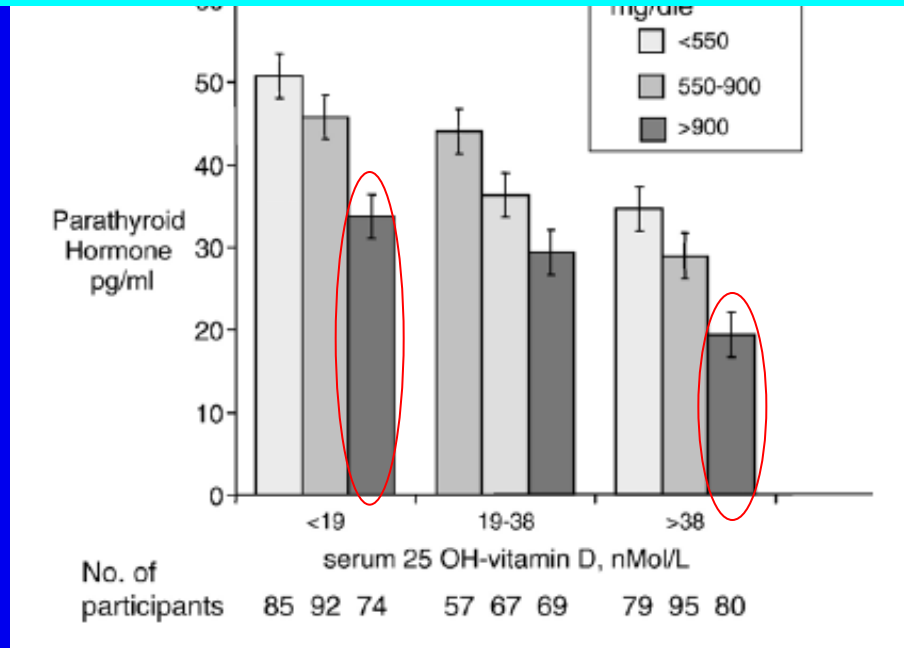
Calcitriolo

Low intake of calcium and phosphorus
Renal 25(OH)D3 hydroxylation impaired

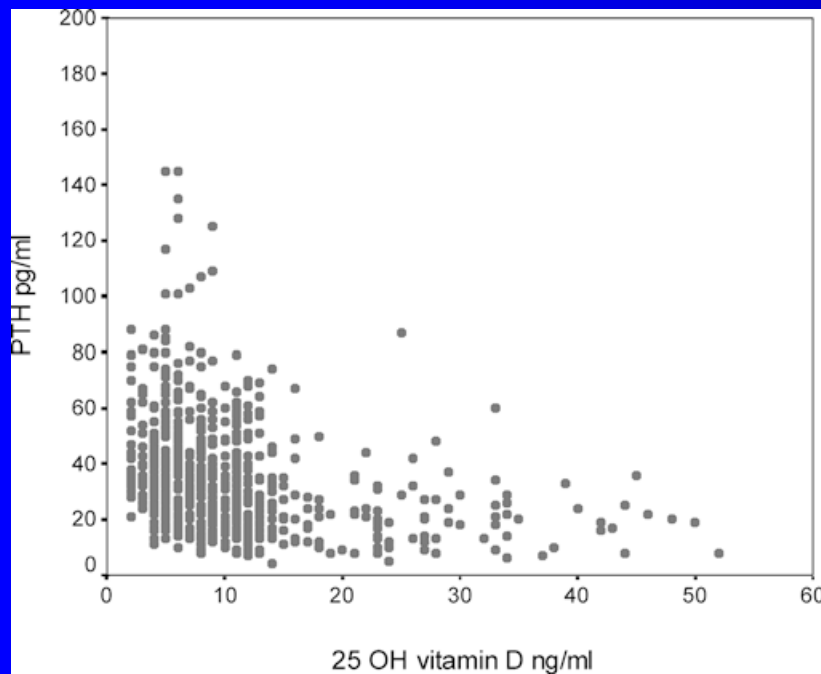
Laroche M, Joint bone Spine 79, 2012

serum

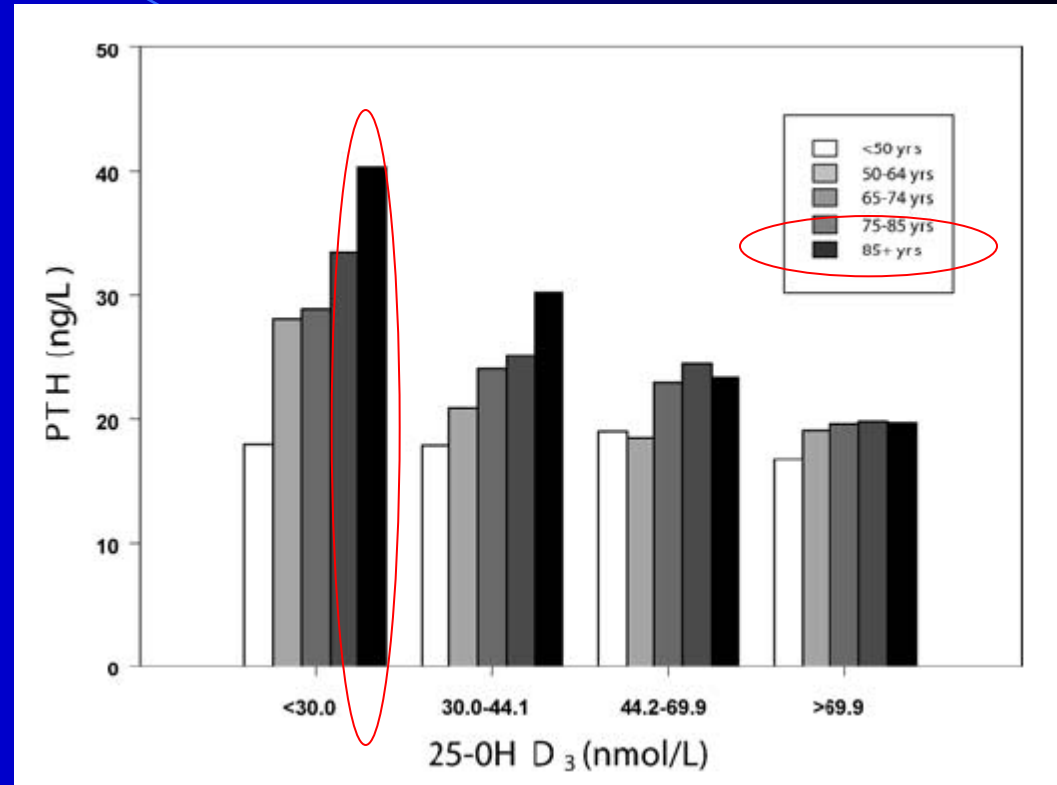
intake



VITAMINA D ed IPERPARATIROIDISMO



high prevalence (27%) of severe vitamin D deficiency (serum values <5 ng/ml) in elderly women (60-80 aa)

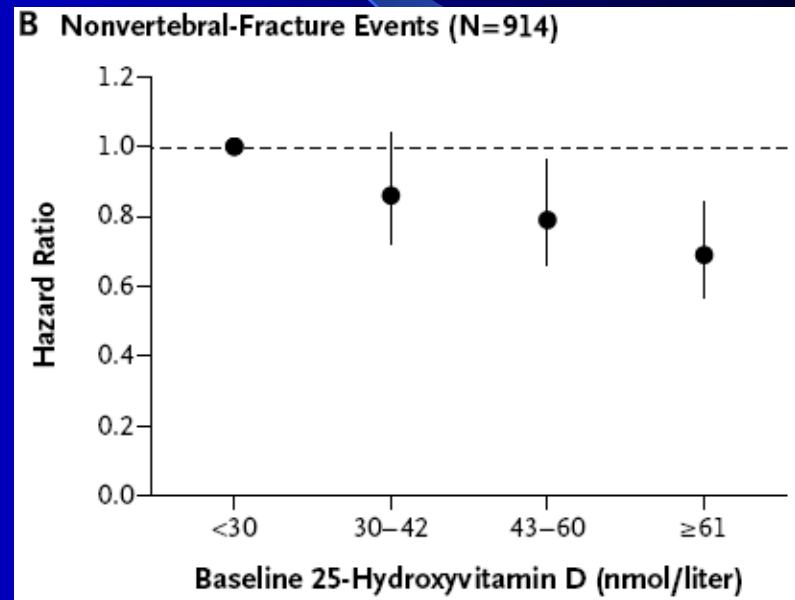
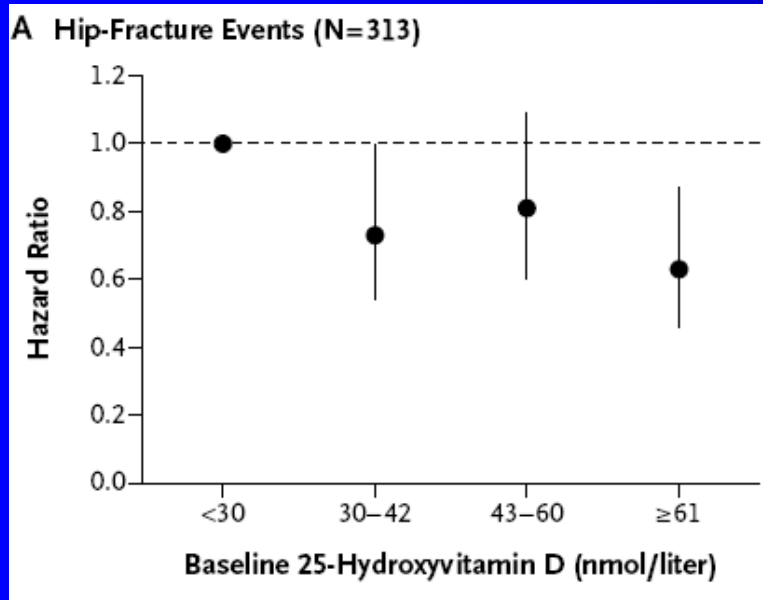


Serum PTH levels according to 25(OH)D₃ quartiles in different age strata

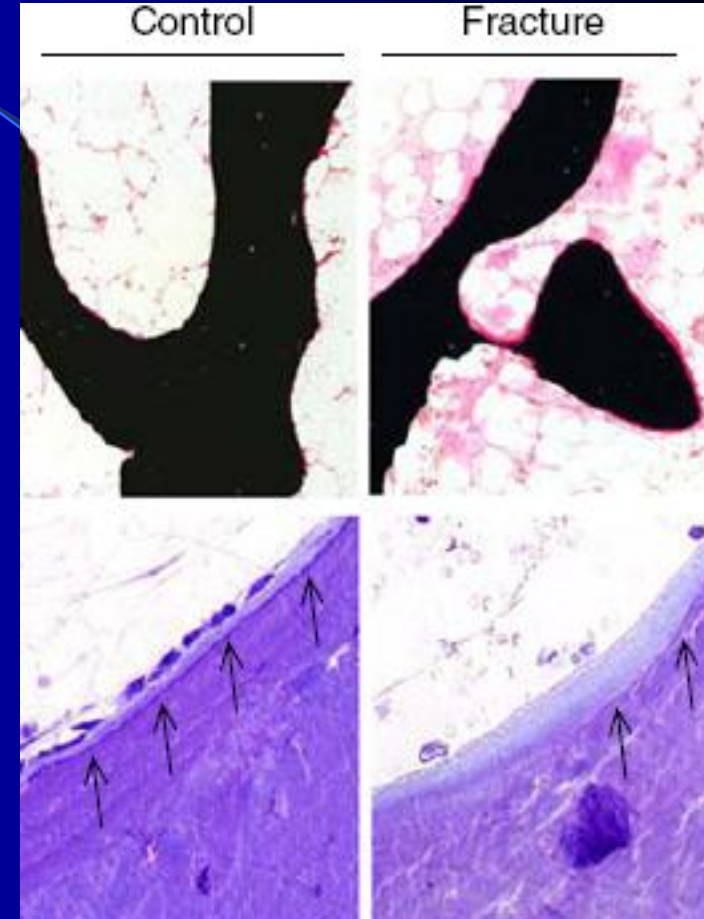
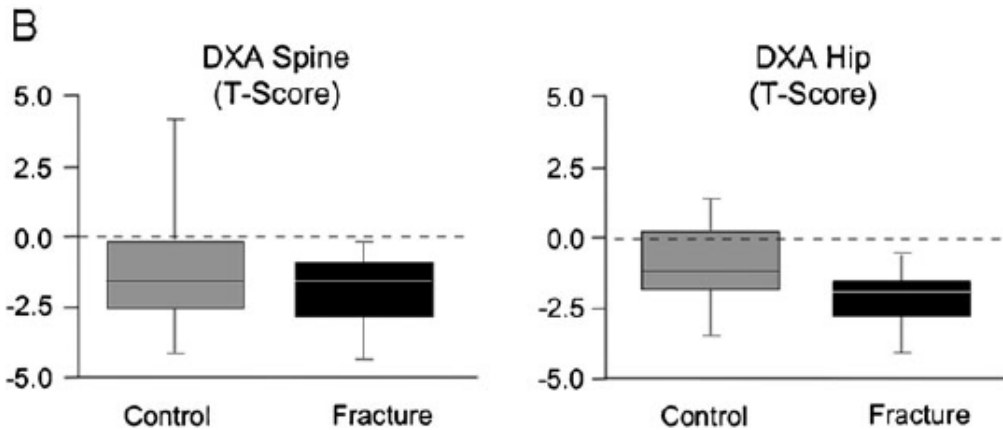
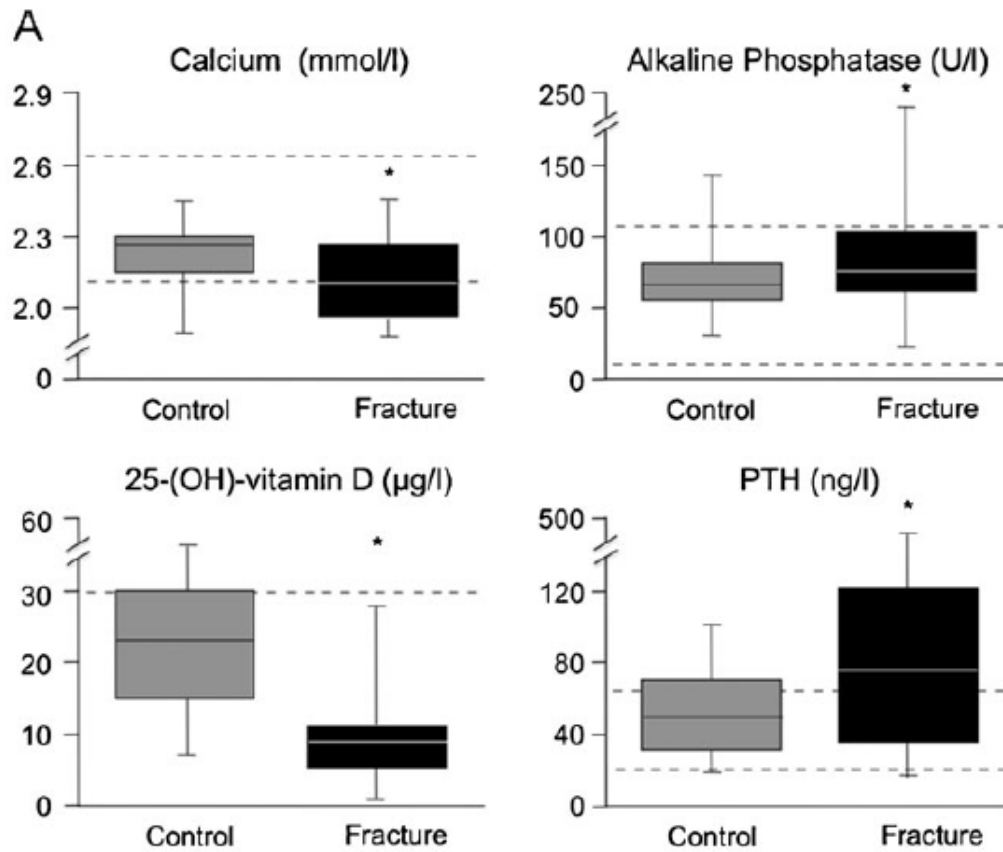


VITAMINA D ed IPERPARATIROIDISMO

Threshold Assessment for the **Risk of Fracture**, According to Quartile of Baseline 25-Hydroxyvitamin D Level



Clinical data of 103 patients with femoral neck fracture compared to controls

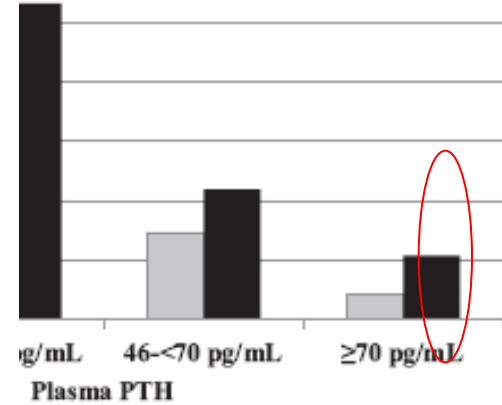
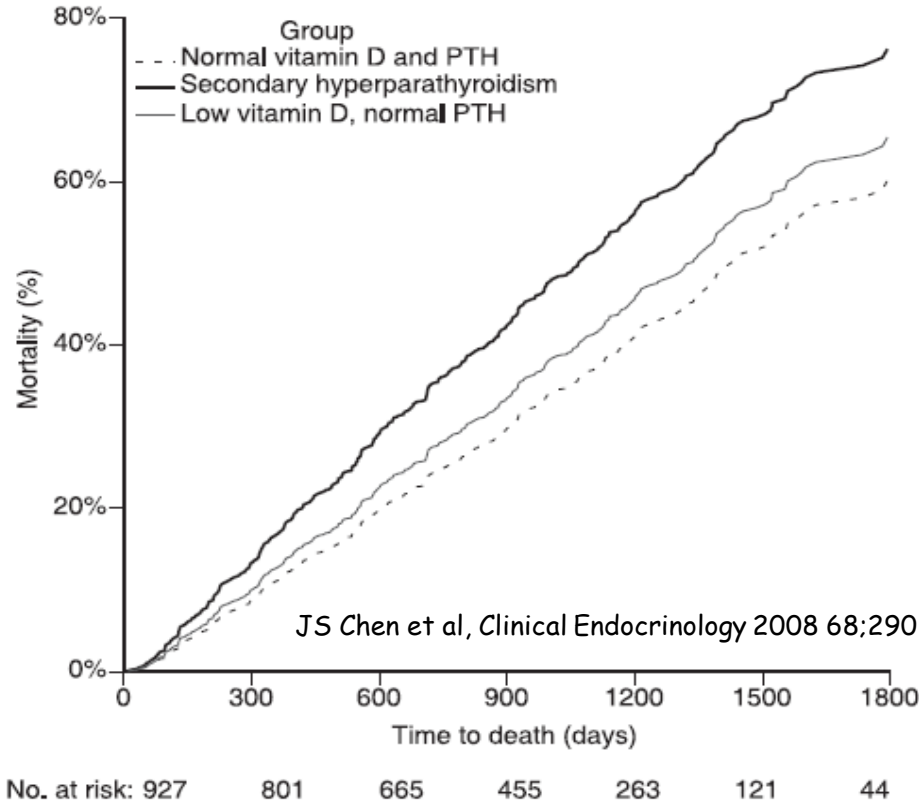
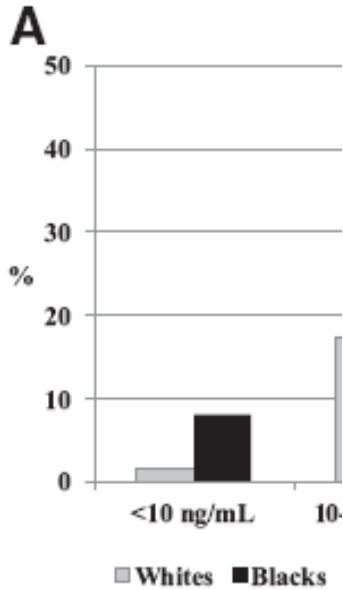


of the total hip and spine revealed no significant alterations

VITAMINA D ed IPERAPARATIROIDISMO

All-cause mortality

Distribution of 25(OH)D (A) and PTH (B) concentrations by race



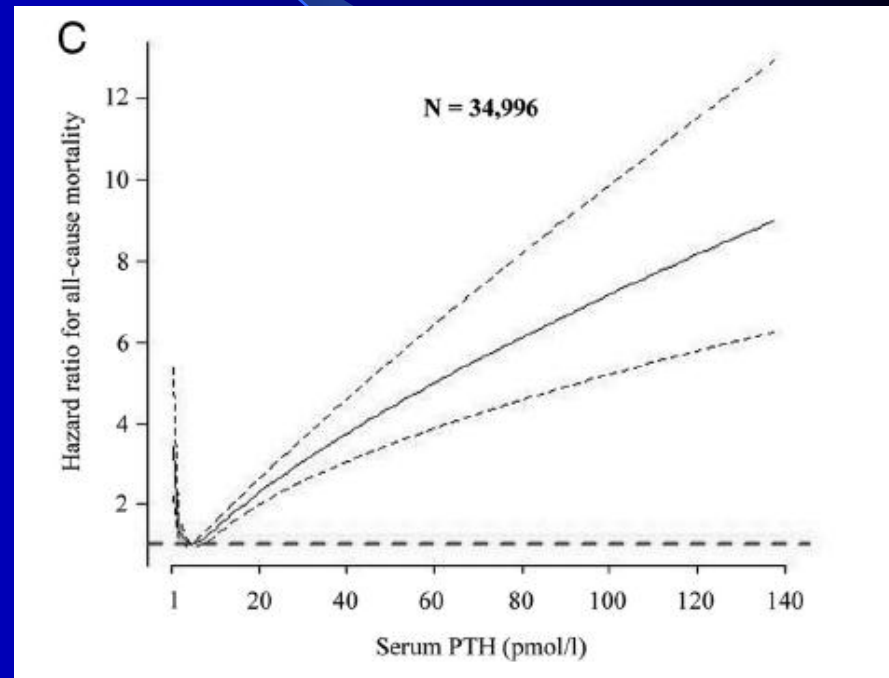
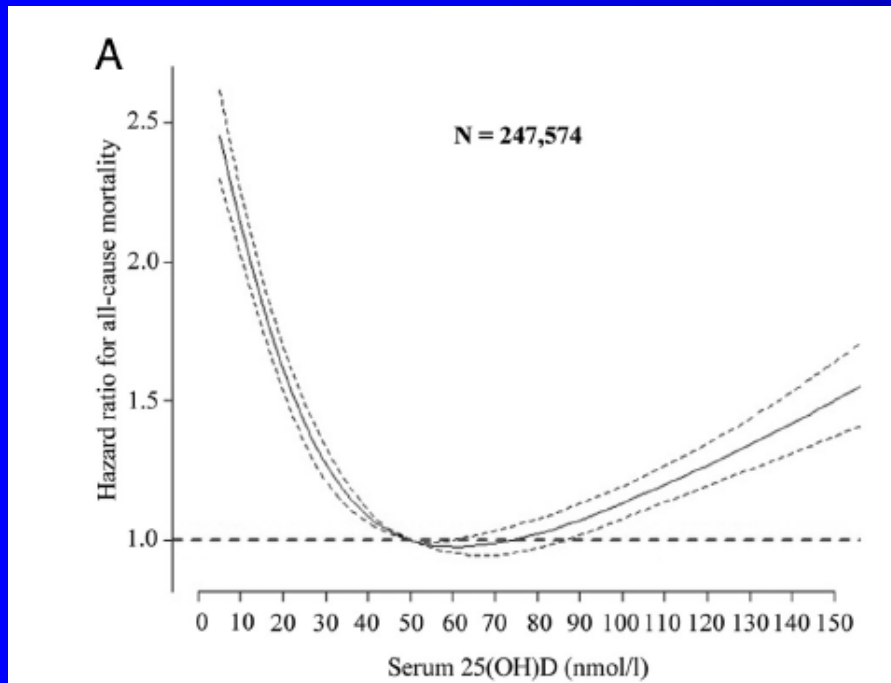
The joint associa

all-cause mortality

25(OH)D category	PTH category	
	<70 pg/ml	≥70 pg/ml
Less than 20 ng/ml	1.36 (1.13–1.63)	1.96 (1.43–2.68)
20 ng/ml or greater	1.00	1.94 (1.35–2.79)



All-cause mortality



Cause di deficit di vitamina D

Decreased synthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ Liver failure

Mild-to-moderate dysfunction

Dysfunction of 90% or more

Increased urinary loss of 25-hydroxyvitamin D

Nephrotic syndrome — loss of 25-hydroxyvitamin D bound to vitamin D-binding protein in urine

Decreased synthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D

Chronic kidney disease

Stages 2 and 3 (estimated glomerular filtration rate, 31 to 89 ml/min/1.73 m²)

Hyperphosphatemia increases fibroblast growth factor 23, which decreases 25-hydroxyvitamin D-1 α -hydroxylase activity^{5,6,91-94}

Stages 4 and 5 (estimated glomerular filtration rate <30 ml/min/1.73 m²)

Inability to produce adequate amounts of 1,25-dihydroxyvitamin D₃^{2,3,6,91-96}

Malassorbimento della vitamina D ma è ancora possibile la produzione di 25 OH vitamina D

Incapacità della produzione di 25 OH vitamina D

Perdita urinaria di 25 OH vitamina D

Riduzione della escrezione di fosforo e di ridotta produzione di 1, 25 OH vitamina D

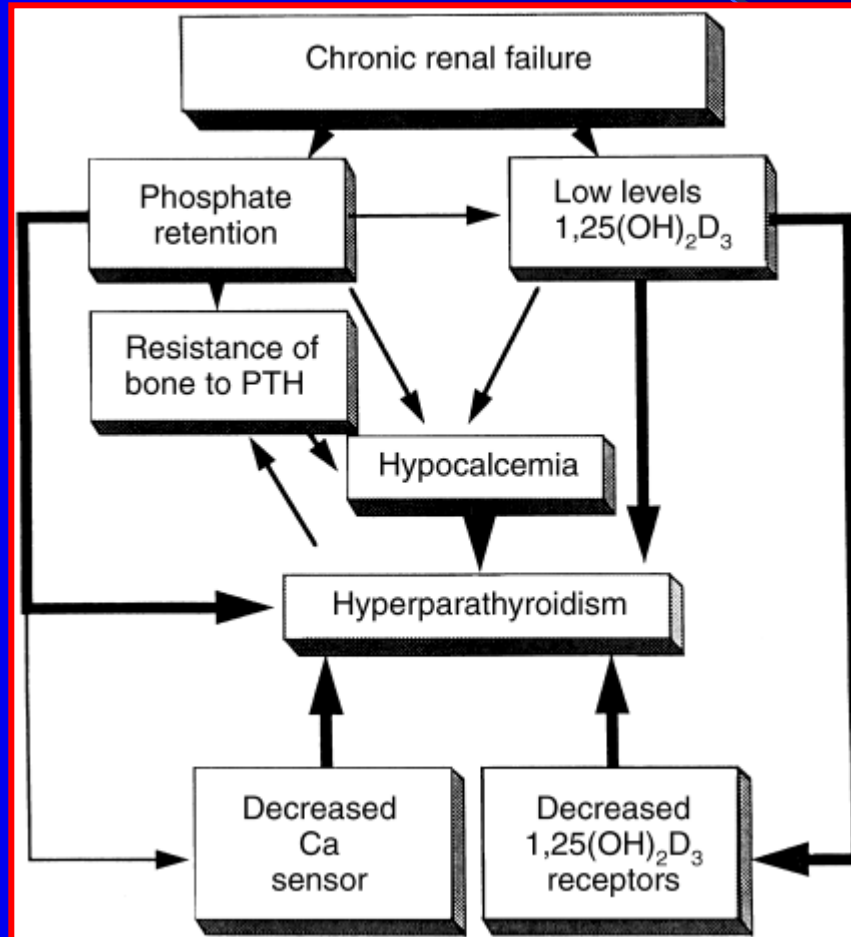
Ipocalcemia
Iperparatiroidismo secondario
Malattia renale ossea



VITAMINA D ed IPERAPARATIROIDISMO

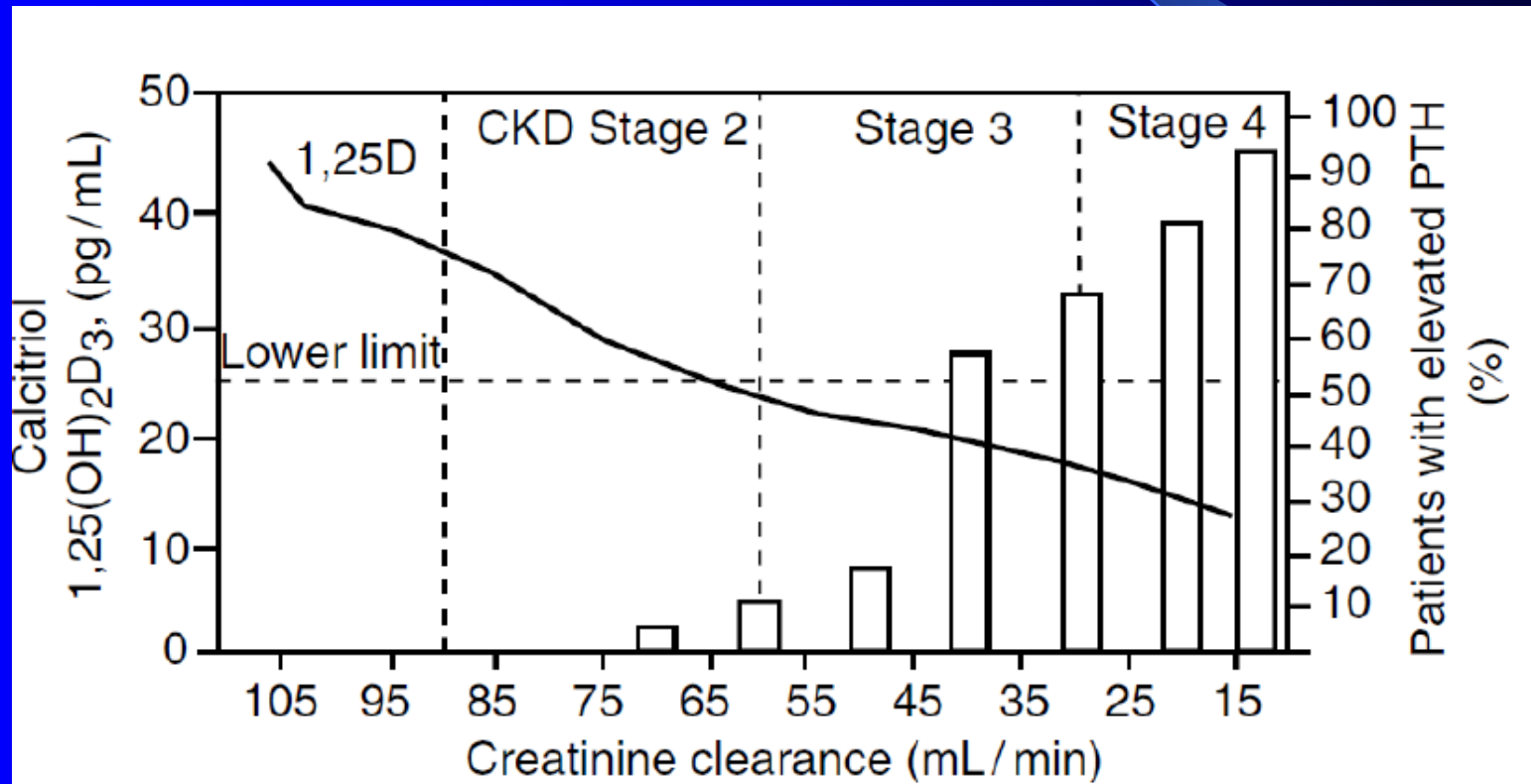
IPERPARATIROIDISMO SECONDARIO AD INSUFFICIENZA RENALE CRONICA

PATOGENESI



VITAMINA D ed IPERAPARATIROIDISMO

Progression of 1,25-dihydroxyvitamin D deficiency and hyperparathyroidism among patients with CKD



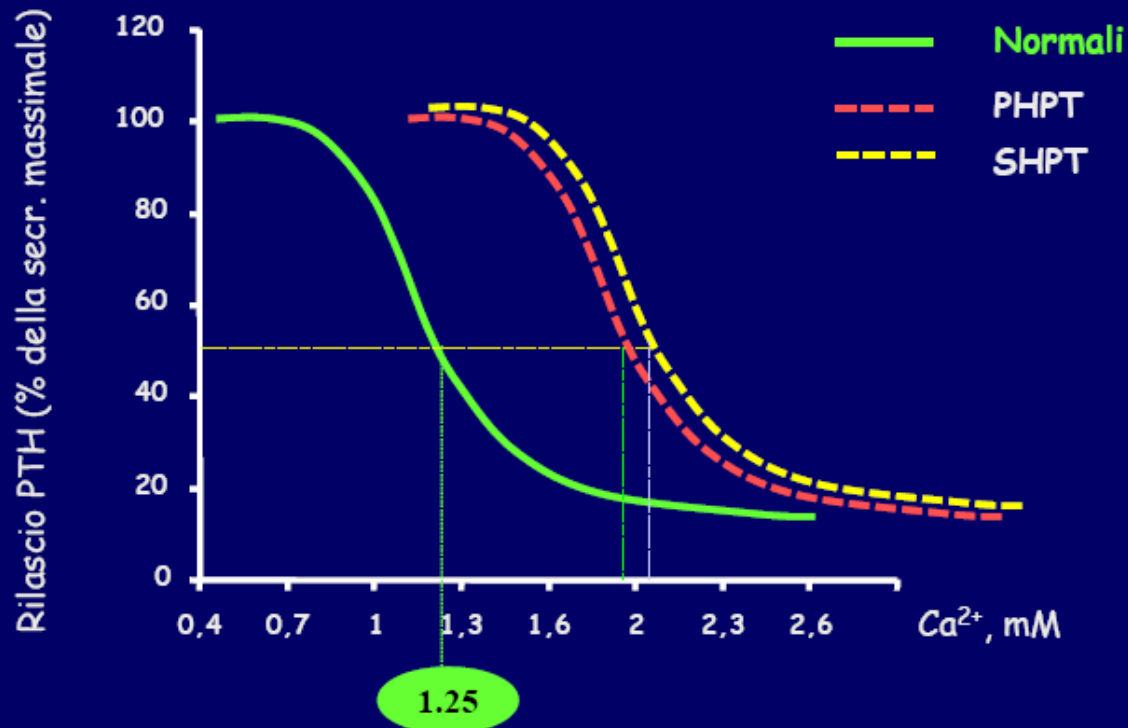
Andress, KI 2006



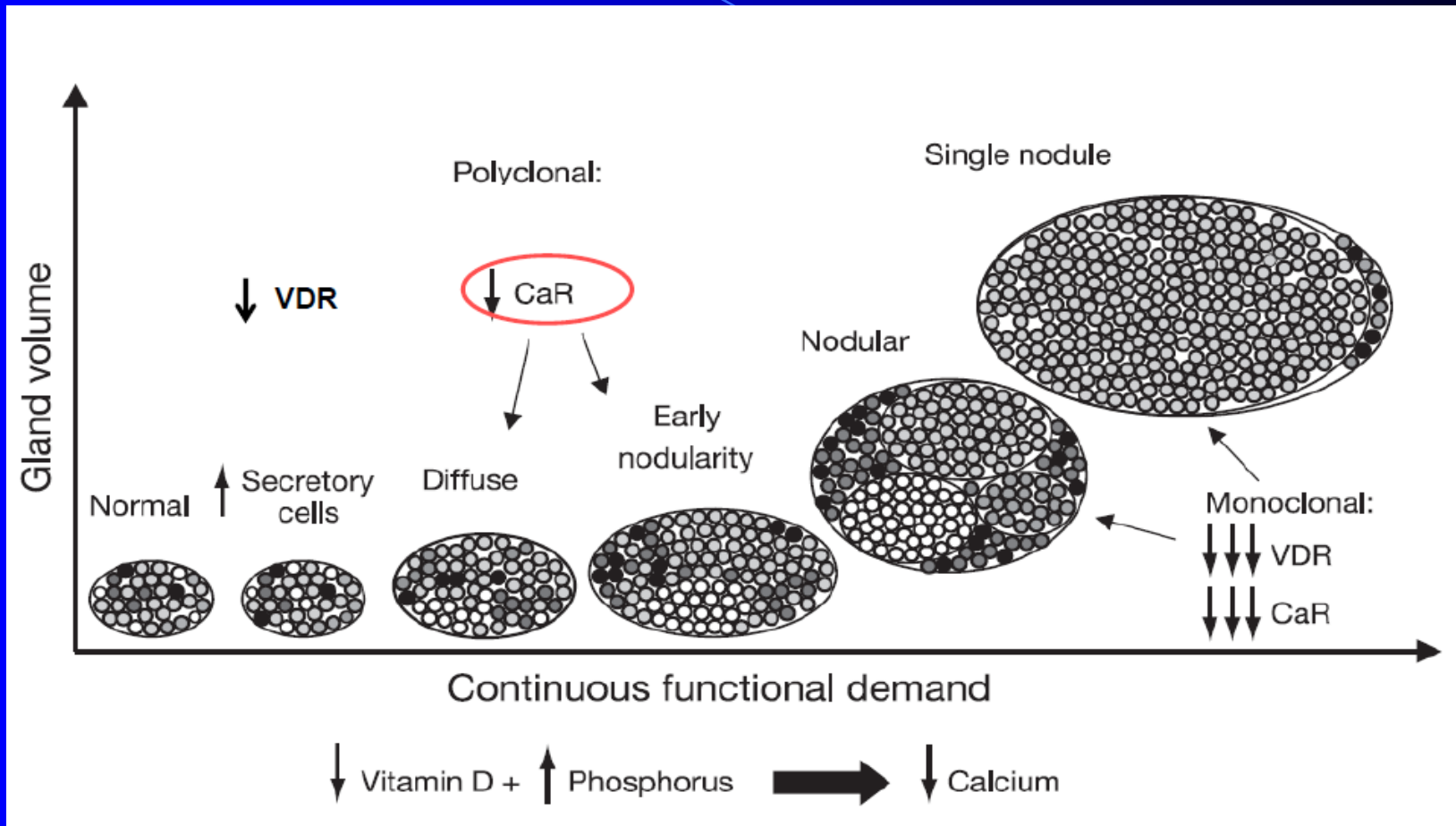
VITAMINA D ed IPERPARATIROIDISMO

L'increzione di PTH dipende dai livelli sierici di calcio ionizzato

Curva del set-point Ca^{2+} / PTH



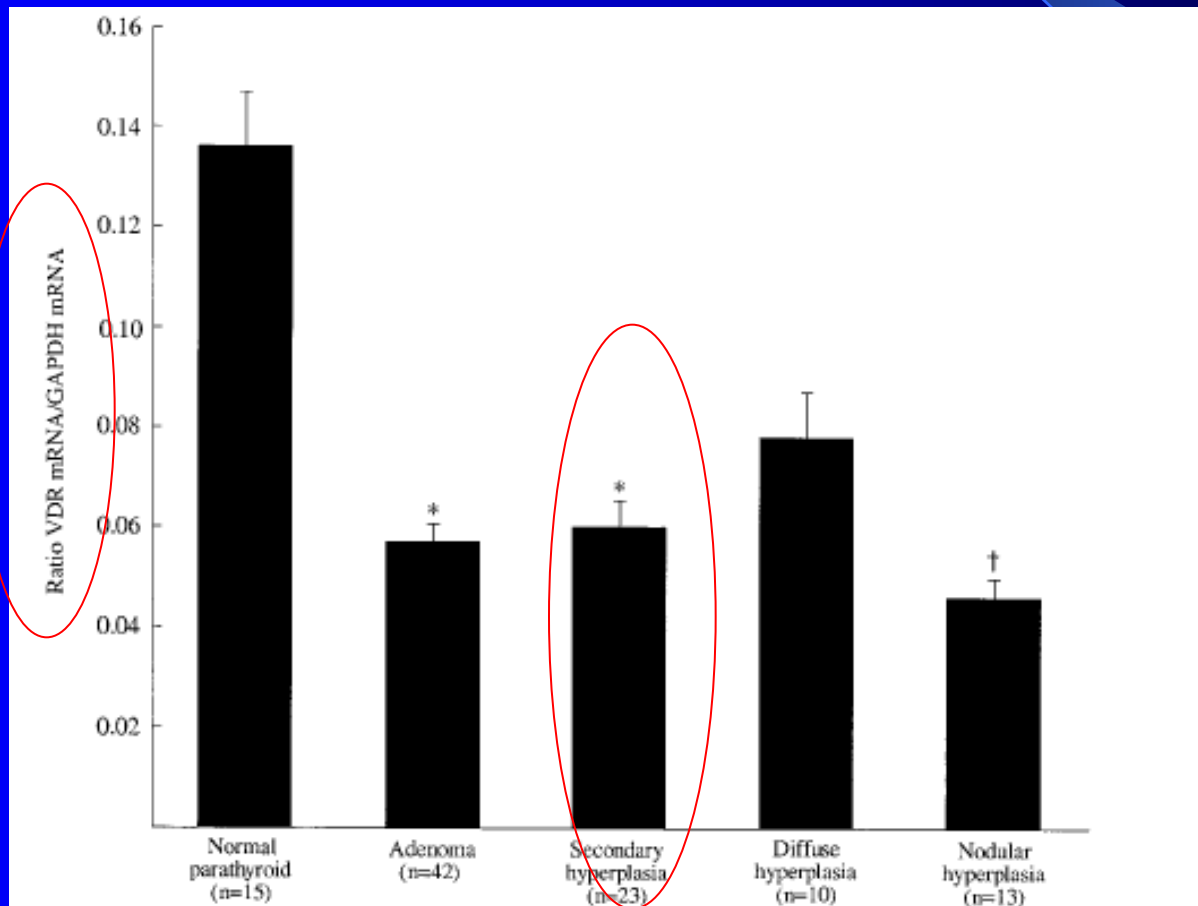
Effetti dell'Uremia sulla ghiandola paratiroidea



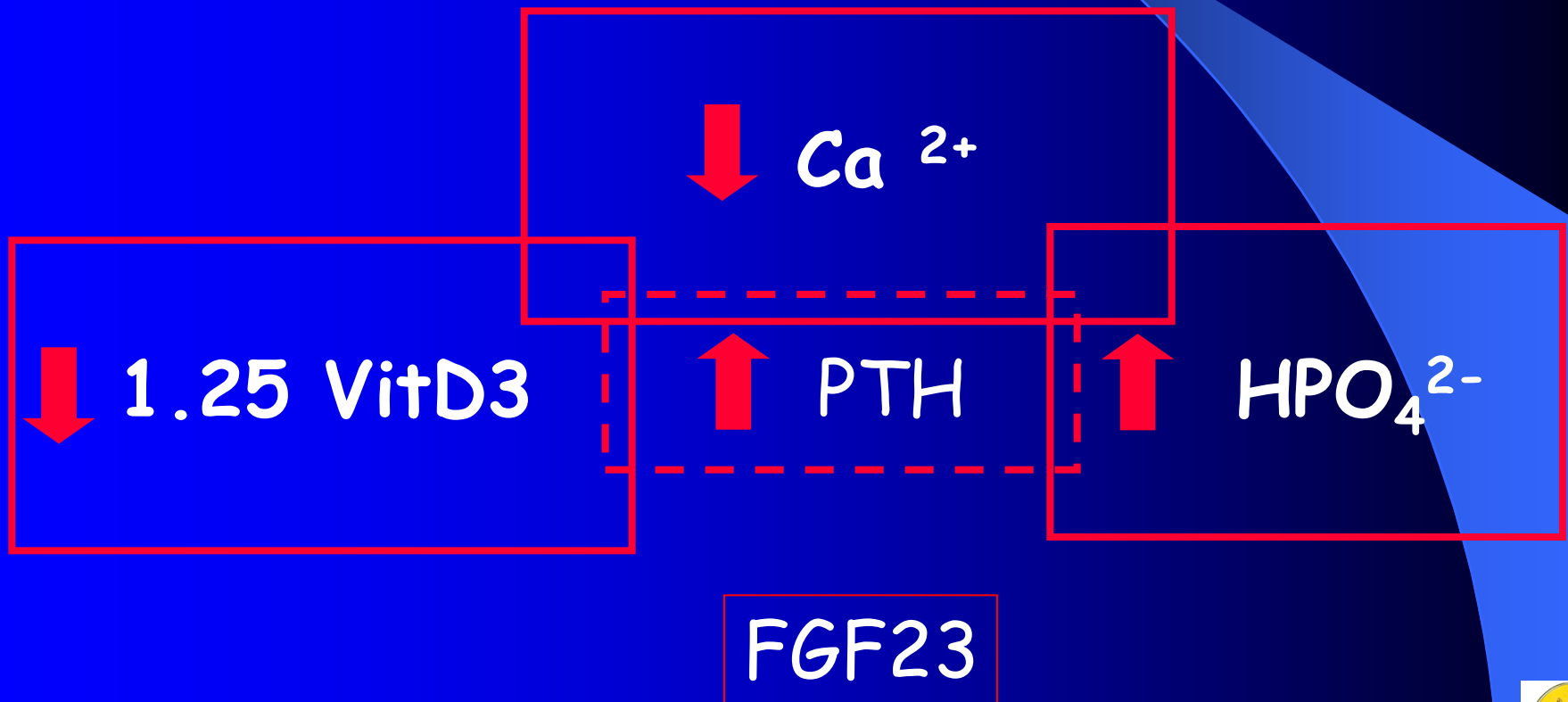
VITAMINA D ed IPERAPARATIROIDISMO

In corso di iperplasia paratiroidea avviene la sostituzione di cellule principali con cellule ossifile con riduzione della espressione del CaSR

Ritter et al Kidney 2001



Eziopatogenesi dell'iperparatiroidismo secondario

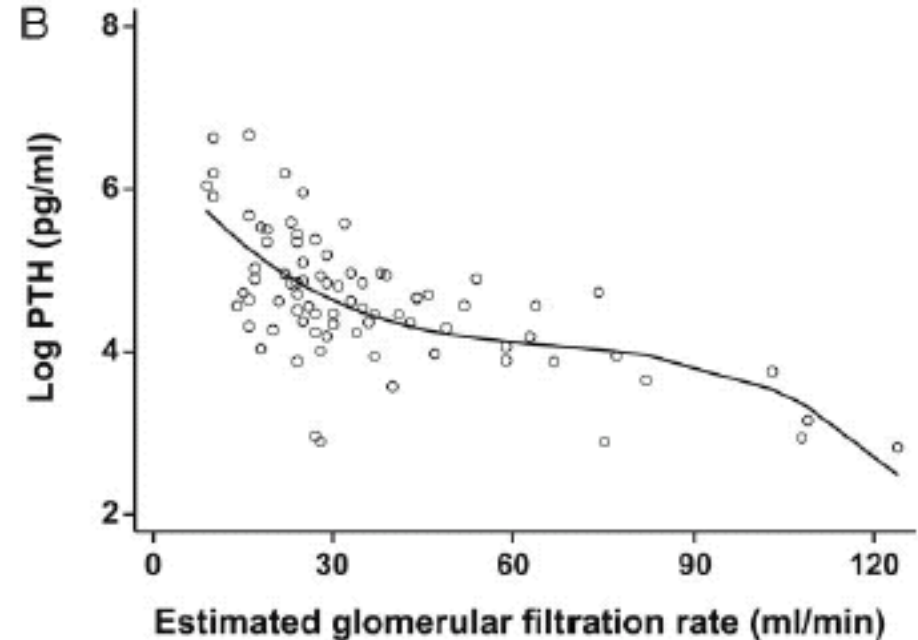
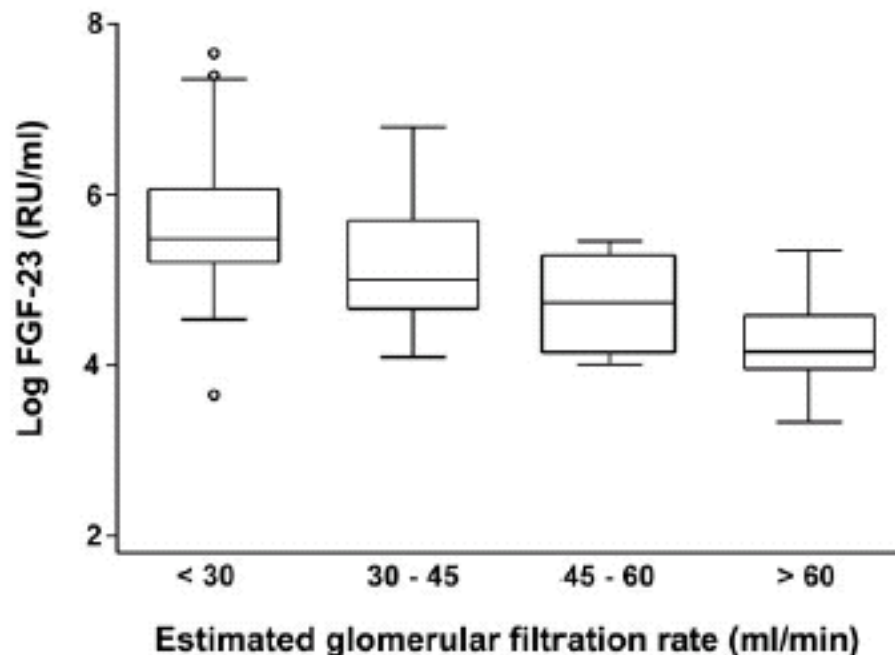


FGF-23

Aumenta in corso di IRC

Prodotto a livello osseo
Recettori su molti organi, in particolare rene e intestino

aumento della fosfaturia
acts on the parathyroid to decrease PTH synthesis and secretion
riduzione di attività di 1 α -idrossilasi renale (feed-back negativo su 1,25D3)



Osteodistrofia renale

Forme cliniche



PTH

<150 pg/ml



Malattia da
basso
turnover
osseo

150-300 pg/ml



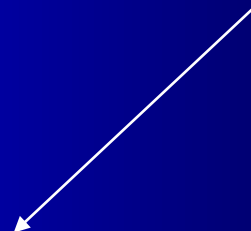
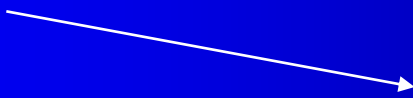
Normale
turnover
osseo

>300 pg/ml



Osteite
fibroso
cistica

Malattia adinamica dell' osso
Osteomalacia



Forme miste



PUNTI CHIAVE

Carenza di vitamina D provoca un iperparatiroidismo secondario con **perdita di massa ossea**

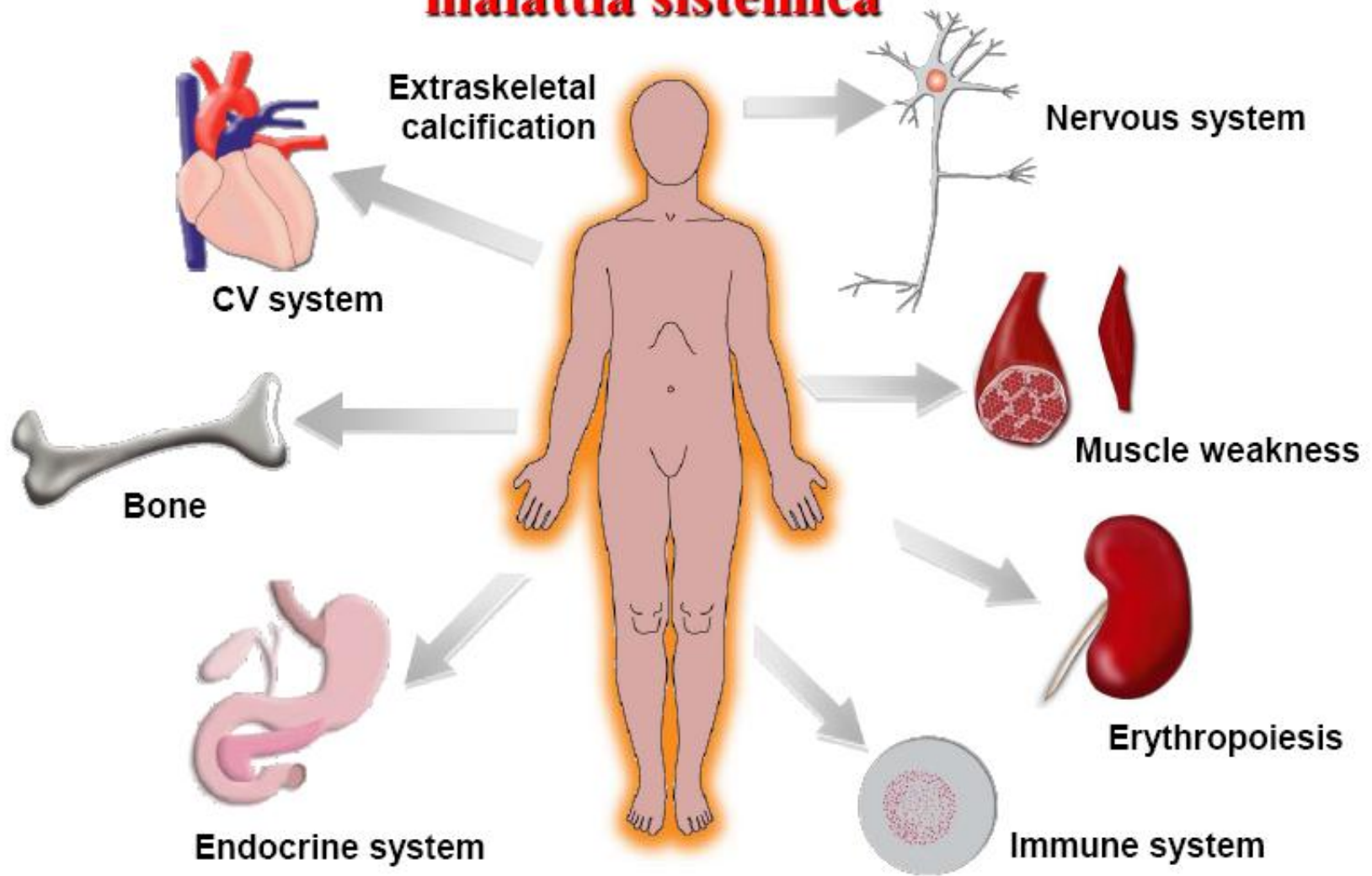
La soglia di inizio del danno osseo è **dipendente** da vari fattori (**stagionalità, apporto calcico, età, sesso, razza**)

Increased PTH values are associated with increased **morbidity and mortality**

Increased PTH values are associated with increased vascular calcification and enhanced risk of cardiovascular disease

Increased PTH values may play a role in adverse health outcomes through mechanisms that are independent of vitamin D status

Iperparatiroidismo secondario: malattia sistemica



Vitamina D : Terapia sostitutiva

Major source – sunlight



Skin



Cholecalciferol
(vitamin D₃)

7-Dehydrocholesterol



Minor source – dietary intake

Vitamin D₃ (fish, meat)
Vitamin D₂ (vitamin supplements)



25-dihydroxyvitamin D₃



1,25-dihydroxyvitamin D₃



- ↑ Calcium absorption (small intestine)
- ↑ Urinary calcium re-absorption (kidney)
- ↑ Bone mineralisation

Maintains calcium balance in the body
via the action of parathyroid hormone

chelanti del P

calcio



CHIRURGIA

Vit D

calciomimetici



Grazie per l'attenzione

Ambrosio Maria Rosaria
Bondanelli Marta
Franceschetti Paola
Rossi Roberta
Trasforini Giorgio
Zatelli Maria Chiara

Margutti Angelo
Tagliati Federico
Buratto Mattia
Gentilin Erica



Ettore degli Uberti

Calabrò Veronica
Celico Mariella
Guerra Alessandra
Filiari Carlo
Lodi Micol
Lupo Sabrina
Malaspina Alessandra
Minoia Mariella
Rossi Martina

Laboratorio di Fisiopatologia Endocrina ti8@unife.it 0532 237272
Paola Franceschetti p.franceschetti@ospfe.it 0532 236574

