

Kalcium a fosfáty

Biochemický ústav LF MU, 2005 (J.S.)

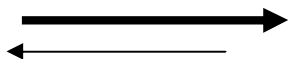
Rozložení a pohyby kalcia v těle

Denní příjem
přibl. **25 - 30 mmol**

(fosfáty,
oxaláty,
fytáty)



absorpce
do **15 mmol / d**



sekrece
až **7 mmol / d**

17 - 25 mmol / d

remodelace kosti
7,5 mmol / d

Minerální depozita
25 mol Ca
(rychle směnitelných
100 mmol)



rychlá směna
500 mmol / d

ECT

2,5 mmol / l
celkem jen 35 mmol

ICT

signální funkce
0,1 μmol / l

filtrace
240 mmol / d

tubulární resorpce
230 mmol / d



Exkreční frakce max. 5 %
PTH ji snižuje,
kalcitonin a vysoká
nabídka Na⁺ ji zvyšuje

5 - 6 mmol / d

Kalciová homeostáza

PARATYRIN (PTH, starší název parathormon se dnes považuje za nevhodný) má 84 aminokyselinových zbytků (prepro-PTH 115 AK, pro-PTH 90 AK). Biologickou aktivitu má N-terminální sekvence, prvních 28 zbytků.

Sekrece je regulována kalcemií – hypokalcemie syntézu a sekreci PTH stimuluje, hyperkalcemie (a kalcitriol) inhibuje, fosfatemie přímý vliv nemá. Kalciový senzor je receptor ze skupiny kooperujících s G_q -proteiny (vzestup intracelulárního Ca^{2+} však zde má na rozdíl od ostatních buněk vliv inhibiční).

Intaktní PTH je rychle degradován odštěpením delšího C-terminálního fragmentu (poločas 3 - 5 min).

V kosti vyvolává diferenciací a aktivací osteoklastů resorpci kosti, účinek však zprostředkují osteoblasty. (po navázání PTH vystaví jeden z proteinů ODF, který je rozpoznán receptory osteoklastů a zahajuje jejich aktivaci).

V ledvinných tubulech zvyšuje reabsorpci Ca^{2+} , tím zvýší kalcemii a omezí kalciurii (při vysoké nabídce Ca^{2+} však překročením max.kapacity přenosu do buněk se odpad Ca^{2+} močí zvyšuje); **snižuje reabsorpci HPO_4^{2-}** a zvyšuje exkreci fosfátu; u hyperparatyroidismu **snižuje zpětnou resorpci HCO_3^-** , což může vyvolat mírnou hyperchloremickou metabolickou acidózu.

Nepřímo zvyšuje střevní resorpci Ca tím, že v tubulech ledvin **stimuluje 1α -hydroxylaci kalcidiolu** na kalcitriol (a tlumí jeho 24-hydroxylaci).

KALCIOL (kalciferol, vitamin D₃) je s rostlinným erkaciolem (ergokalciferolem, D₂) přijímán potravou a kromě toho je syntetizován účinkem UV záření v kůži ze 7-dehydrocholesterolu (vzniká z cholesterolu v játrech. Nutriční dávka je v rozpětí 5 – 20 µg/d (tj. 200 – 800 m.j./d).

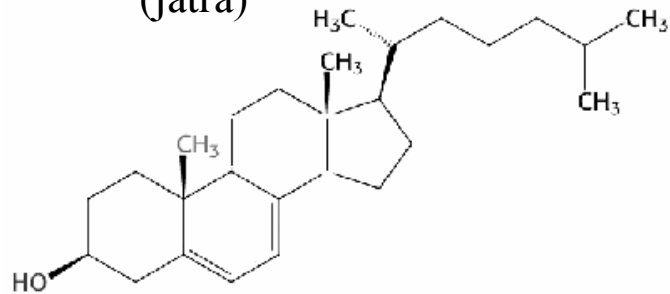
V plazmě je transportován specifickým proteinem DBP (D-binding protein, jeho koncentrace menší než 10 µmol/l, saturace kalciolem nejvýše 1 – 2%).

Kalciol je v *játrech* hydroxylován na **kalcidiol** (25-hydroxykalciol), regulace negativní zpětnou vazbou kalcidiolem. Kalcidiol je hlavním cirkulujícím metabolitem kalciolu, poločas dost dlouhý, 20 - 30 dní, koncentrace *informuje o saturaci kalciolem* (sezónní rozdíly).

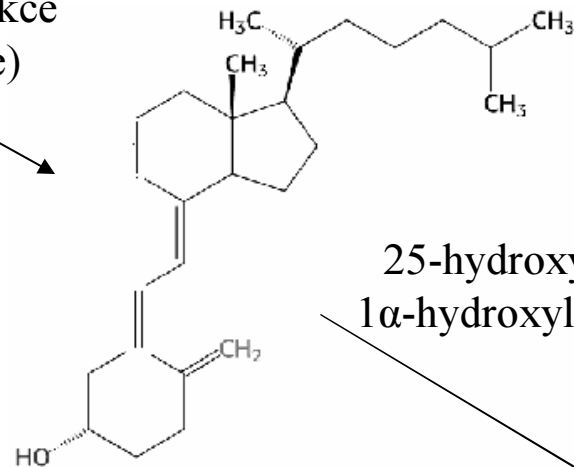
Z kalcidiolu vzniká v proximálních *ledvinných tubulech* regulovanou 1α-hydroxylací vlastní steroidní hormon **KALCITRIOL** (1α,25-dihydroxykalciol). Hydroxylaci inhibuje vyšší koncentrace kalcitriolu, kalcitonin nebo nadbytek Ca v potravě; 1α-hydroxylacistimuluje PTH při hypokalcemii a somatotropin. Kalcitriol má jen krátký biologický poločas.

7-Dehydrocholesterol

(játra)

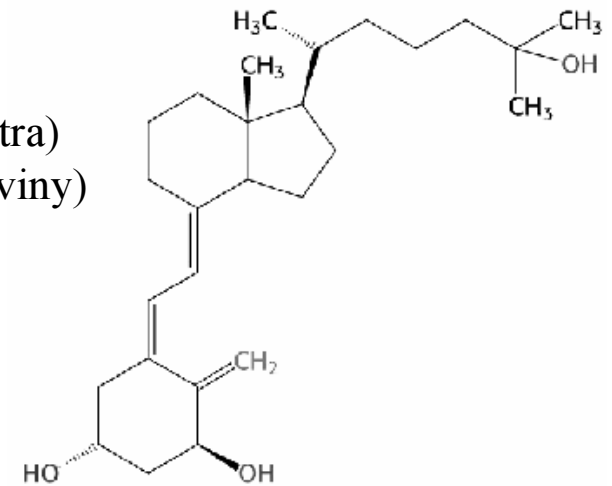


fotoreakce
(kůže)



Calcitriol
(cholecalciferol, D₃)

25-hydroxylace (játra)
1 α -hydroxylace (ledviny)



Calcitriol
(1 α ,25-dihydroxykalcitriol)

Účinky kalcitriolu:

V enterocytech zvyšuje resorpci kalcia do ECT ve všech třech krocích:

- Vstup sice není závislý na syntéze nějakého speciálního transportního proteinu, avšak kalcitriol indukuje **změnu konformace cytosolového kalmodulinu** (tvoří v mikrokrcích komplex se zvl. typem myosinu vázaného na aktin a membránu). Účinnější vazbou Ca^{2+} na kalmodulin je přechod membránou usnadněn. Podobně může být uplatněn i vliv na fosfolipidové složení kartáčového lemu.
- Kalcitriol **indukuje syntézu cytosolové bílkoviny kalbindinu** (CaBP, calcium-binding protein) s lag-periodou až 20 h. CaBP s vysokou afinitou k Ca^{2+} zřejmě v cytosolu likviduje rychlý nárůst Ca^{2+} a zprostředkuje jejich transport buňkou.
- Kalcitriol **indukuje syntézu Ca^{2+} -ATPázy**, čerpající kalcium z enterocytu do ECT.

V kosti kalcitriol **reguluje resorpci i novotvorbu** kostní tkáně tím, že zejména v osteoblastech a odontoblastech indukuje syntézu většího počtu proteinů. Mechanismus regulace těchto protichůdných dějů není ještě zcela vysvětlen.

Účinek kalcitriolu v osteoblastech závisí na stupni jejich diferenciaci:

- U nezralých **podporuje přeměnu v plně funkční osteoblasty**.
- Ve vyzrálých osteoblastech **indukuje syntézu osteokalcinu** a je jím (též však paratyrimem a některými cytokiny) vyvolána **produkce faktorů stimulujících osteoklasty** (ODF), takže se podílí i na udržování fyziologické hladiny Ca^{2+} a fosfátů v ECT.

Osteokalcin (BGP - bone Gla-protein) je malý, velmi konzervativní protein (49 AK), se třemi centry γ -karboxyglutamátu (Gla) pro vazbu Ca^{2+} , takže jeho funkce je závislá i na dostatku vit. K.

Kost jej obsahuje 50 - 100 μg / g suché nedemineralizované tkáně (více než 20 % nekolagenních proteinů v kosti), koncentrace v plazmě je 5 - 10 μg / l, biologický poločas je jen 4 – 5 min.

Účastní se na regulaci mineralizace kosti: Sice snad navázáním na kolagen **zpomaluje mineralizaci** kostní matrix (tím zabraňuje úniku Ca^{2+} a fosfátu z plazmy do kosti), současně **zpomaluje resorpci** kosti v epifýzách.

Koncentrace osteokalcinu v plazmě patří k **markerům kostní remodelace** (obratu) příp. k markerům aktivity osteoblastů v tvorbě organické matrix. Osteresorpce není provázena zvýšením koncentrace osteokalcinu v plazmě.

KALCITONIN (peptidový hormon parafolikulárních bb. tyroidey, C-bb.)

32 AK s disulfidovým můstkem Cys v poloze 1 a 7, na C-konci prolinamid.

Řadí se k neuropeptidům, i když jej u člověka secernují jen tyroidey.

V evoluci se zřejmě uplatňoval jako neurotransmitter (dnes jen u protochordát).

Za normálních poměrů má v regulaci omezený význam. Účinek je krátkodobý, chrání organismus zejména před náhlým zvýšením kalcemie.

Ani po totální tyroidektomii se nevyvíjí syndrom, který by bylo možné připsat deficitu kalcitoninu, a ani u medulárních karcinomů tyroidey (secernujících velká kvanta kalcitoninu) není porucha homeostázy Ca^{2+} .

Zvláštní funkci má během gravidity: Do konce 2. trimestru vzrůstá koncentrace až na dvojnásobné hodnoty, setrvává do porodu i během laktace.

Zprvu podpoří ukládání Ca do kostry matky (příprava zásoby pro plod), pak tento účín zeslaben zvýšenou sekrecí PTH (dostupnost Ca^{2+} pro plod; mineralizaci kostry plodu těmito Ca^{2+} již stimuluje vlastní kalcitonin plodu).

Sekrece kalcitoninu je řízena kalcemií. Kalciový senzor je stejný jako v příštitných tělískách, vazba Ca^{2+} u hyperkalcemie též navodí zvýšení intracelulárních Ca^{2+} (avšak v těchto buňkách je sekrečním signálem).

Sekreci vyvolává i gastrin (např. po podání whisky) nebo pentagastrin.

Kalcitonin je tumorovým markerem medulárního ca tyroidey (asi 10 % všech ca tyroidey má zvýšený CT, a to i při normální nebo i snížené kalcemii).

Účinek kalcitoninu je antagonistický PTH, jeho účinek **stimulují estrogeny**:
V kosti je nejvýznamnější - inhibicí osteoklastů **tlumí kostní resorpci** (je-li patologicky zvýšená) a rychlou aktivací osteoblastů **podporuje novotvorbu matrix i mineralizaci osteoidu**.

V ledvinných tubulech **inhibuje reabsorpci Ca i fosfátů**, zvyšuje jejich exkreci.

V GIT inhibuje žaludeční sekreci HCl a pepsinu a sekreci pankreatických enzymů; lze jej použít i perorálně u hypacidit nebo i.v. u akutní pankreatitidy, kdy mírně ovlivní průběh (ne mortalitu).

Na CNS působí *analgeticky* u kostní bolesti v průběhu metabolických chorob nebo u kostních metastáz.

Kalcitonin je druhově specifický. Lidskému je nejbližší krysí (má jen 2 AK jiné), nejvyšší účinek však má lososí (50 % AK shodných s lidským).

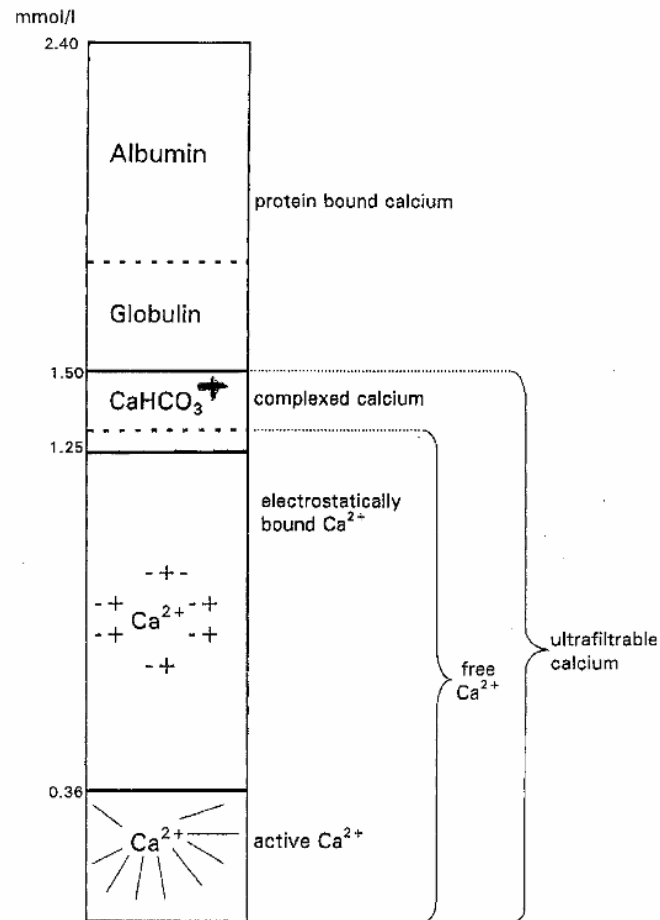
V terapii metabolických osteopatií se používá se kalcitonin lososí, lidský nebo dikarbaanalog úhořího. Běžně lososí (Calcitoninum salmonis), jako aerosol aplikovaný do nosu, 2 - 5 - 10 dávek po 40 µg (200 IU) denně. Lidského se podává do 1 mg denně (ekv. jen 25 µg lososího).

Prokalcitonin (116 AK, sekvence kalcitoninu v pozici 60-91) je ještě v C-bb. štěpen, secernován je kalcitonin a katakalcin. U sepsí, ne u omezených infekcí je prokalcitonin secernován ve značných množstvích (patrně neuroendokrinními bb. plic a střeva, mononukleárními leukocyty) bez zvýšení koncentrace kalcitoninu. Je proto považován za spolehlivý indikátor sepse.

Základní vyšetření

Kalcium v krevním séru

Biologicky aktivní jsou pouze volné ionty Ca^{2+} .



Chemické metody (titrace, fotometrie, AAS) stanovují v krevním séru **celkové kalcium**.

Přibližně polovina (kolem 46 %) Ca^{2+} je vázána na karboxyly bílkovin - **nedifuzibilní kalcium** (neprochází ultrafiltry).

Malá část (2 - 5 - 10 %) je vázané v chelátových komplexech s karboxylátovými anionty (citrát, laktát, oxalát aj.), nepatrně i HCO_3^- a fosfáty - **neionizované difuzibilní kalcium** (tento podíl se v hodnocení zpravidla zanedbá).

Rozhodující pro posouzení dostupnosti kalcia jsou jen volné ionty Ca^{2+} - **ionizované kalcium**.

Celkové kalcium S-Ca - střední hodnota 2,5 mmol/l,
referenční rozpětí **2,25 - 2,75 mmol/l** .

Ionizované kalcium S-[Ca²⁺] – střední hodnota 1,25 mmol/l,
referenční rozpětí **1,0 – 1,4 mmol/l** .

Stanovení ionizovaného kalcia se provádí iontově selektivními elektrodami, jejichž potenciál je úměrný *aktivitě iontů* Ca²⁺, která však bývá jen kolem 0,38 mmol/l (při iontové síle krevního séra má aktivitní koeficient Ca²⁺ hodnotu cca 0,30). Proto se výsledek měření vydává v podobě tzv. *adjustované aktivní koncentrace* (takové *látkové* koncentrace Ca²⁺ v kalibračním roztoku odpovídajícím séru, která má stejnou aktivitu Ca²⁺ jako měřený vzorek séra).

Závěry o kalcemii vyvozované z hodnoty celkového kalcia *mohou být chybné*, nepřihlédne-li se ke koncentraci bílkovin (zejm. albuminu) séra a k odchylné hodnotě pH. **Normální celkové Ca nevylučuje změnu ionizovaného, změněné celkové může mít normální ionizované kalcium.**

Proto i **způsob odběru vzorku** může výsledek ovlivnit – odběr vestoje po vztyčení z lehu (ortostatický přesun vody, proteiny vyšší i o 5 %, vyrovnání až po 10 min), delší venostáza při punkci (po 3 min místo 1 min [Ca²⁺] vyšší o 3 %), proto u odběru raději **nepoužívat škrtidlo**.

Vliv albuminu a jiných bílkovin: U hyperproteinemií (např. dehydratace, myelom) je vyšší podíl kalcia vázán bílkoviny, naopak u hypoproteinemie (např. malnutrice, jaterní léze, nefrózy, katabolické stavy) je podíl ionizovaného Ca na celkovém zřetelně větší.

Vliv pH si lze představit jako kompetici H^+ iontů s Ca^{2+} o vazbu na proteinu. I při nezměněném celkovém akutní kyselá výchylka zvýší ionizované Ca, alkalizace sníží (např. již hyperventilace). Změna pH o 0,1 odpovídá změně $[Ca^{2+}]$ cca o 0,020 mmol/l. U chronických alkalóz je Ca^{2+} normalizováno účinkem PTH, po delší době dochází k demineralizaci kostí nebo osteoporóze.

Korekce celkového kalcia na koncentraci albuminu: Je-li koncentrace sérového albuminu menší než 40 g/l, přičte se na každý chybějící g/l 0,02 mmol Ca/l, je-li větší než 45 g/l, 0,02 mmol Ca/l na každý g/l albuminu navíc se odečte:

$$[tCa \text{ korig.}] = [tCa] + 0,02 (40 - S\text{-albumin}), \text{ příp.}$$

$$[tCa \text{ korig.}] = [tCa] - 0,02 (S\text{-albumin} - 45) \text{ mmol/l.}$$

Lze použít i vzorečky (Parfitt): $[tCa \text{ korig.}] = 112 [tCa] / (S\text{-albumin} + 70)$, příp.

$$[tCa \text{ korig.}] = 186,7 [tCa] / (S\text{-proteiny} + 116,7).$$

Odhady $[Ca^{2+}]$ z celkového Ca, koncentrace proteinů a hodnoty pH krve, liší-li se výrazněji od 7,4: nejistota těchto odhadů je zhruba pětkrát větší než nejistota přímého měření $[Ca^{2+}]$. Příklady:

$$\text{pro pH } 7,4 \quad [Ca^{2+}] \approx 97,2 [Ca] / (S\text{-proteiny} + 116,7) \quad \text{nebo}$$

$$[Ca^{2+}] \approx (6[Ca] - 0,00832 S\text{-proteiny}) / (0,1 S\text{-proteiny} + 6),$$

korekce na pH v obou případech faktorem $e^{0,24(7,4 - \text{pH})}$.

Fosfát (anorg.) v séru fS-fosfát – popsán v samostatné části dále.

Alkalická fosfatáza S-ALP – zvýšená aktivita může být projevem i zvýšeného kostního obratu Ca (i když nejčastější indikací k vyšetření S-ALP je podezření na cholestázu). V séru jsou izoenzymy ALP jaterní, kostní, střevní, příp.placentární, aktivita kostního izoenzymu ALP je markerem aktivity osteoblastů (viz osteoporóza).

Aktivita celkové alkalické fosfatázy u dospělých **0,8 - 2,3 μ kat/l,**

děti a do 20 let věku **1,0 - 8,0 μ kat/l**

(příčinou kostní izoenzym, zvýšený do ukončení vývinu skeletu).

Kreatinin příp.**urea v séru** - orientace o ledvinné insuficienci jako možné příčině změny kalcemie)

Speciální vyšetření

Exkrece Ca močí dU-Ca nebo fU-Ca/kreatinin nepatří mezi základní vyšetření, u hyperkalcemií bývá exkrece pravidelně zvýšená.

Provádí se při dietě chudé na Ca, details jsou popsány *u hyperkalciurií a urolitiázy.*

PTH v séru S-intaktní PTH(1-84) s referenčním rozpětím **1 - 5 pmol/l** , je-li ke stanovení použita spolehlivá „two-site“ imunometrie. Intaktní PTH má $t_{1/2}$ jen 3 - 5 min, játra z něj rychle odštěpují inaktivní C-terminální segmenty. Odběr krve nejlépe mezi 11 – 14 h (cirkadiánní rytmus) do vychlazené zkumavky, sérum co nejdříve oddělit zmrazit.

Koncentrace *C-terminálních segmentů* v plazmě je několikanásobně vyšší než intaktního PTH (zvláště u nefritiků), jejich detekce proto má nepatrnou výpovědní hodnotu.

Podobně stanovení *biologicky aktivní N-terminální sekvence 1-34*; sekvence 1-13 je v PTHrP (PTH-related proteins) produkovaných některými maligními tumory, přičemž intaktní PTH je u nich nízký, 0,1 - 0,7 pmol/l.

Vysoký intaktní PTH je obvyklý u primární hyperparatyreózy (sekrece PTH není suprimována hyperkalcemií), může však být i normální.

Náhradou za přímé stanovení PTH je nepřímá metoda (dost náročná) stanovením vysokých hodnot U-cAMP a **FE-cAMP**. Ukazuje jen na stimulaci PTH receptorů v tubulárních buňkách.

Dlouho býval běžný odhad PTH stanovením **frakční exkrece Ca^{2+} a fosfátu** močí (u prim. hyperparatyreózy je výrazně vyšší; zpočátku sice nižší, později hyperkalcemie zvýší nabídku Ca^{2+} tubulům a po překročení maximálního transferu Ca „přepadává“ do moče), **hypofosfatemie** a **poměru S-Cl/S-fosfát** vyššího než 120. Spolehlivost není vysoká, neodliší zvýšení PTH od PTHrP. Dostupnost stanovení intaktního PTH význam těchto ukazatelů ruší.

Kalcidiol v séru je nejvhodnějším ukazatelem saturace kalciolem. Střední koncentrace bývá v létě přibližně **75 nmol/l** (30 µg/l),
v zimě kolem **37 nmol/l** (15 µg/l, tzn. mírný deficit).

Hodnoty pod 20 nmol/l jsou známkou těžkého deficitu. Při nadměrném slunění se ztjišťuje až 250 nmol/l, u hypervitaminózy D až 1250 - 2500 nmol/l.

Kalcinol v séru 2,6 - 13 nmol/l.

Kalcitriol u dětí kolem 160 pmol/l, u dospělých 3 - 580 pmol/l .

Určení střevní resorpce Ca^{2+} z resorpce Sr^{2+} : Po požití 2,5 mmol SrCl_2 se stanoví v séru Sr^{2+} ihned (c_0) a po 240 min (c_{240}). Vypočte se Fc_{240} , normálně kolem **20 – 22 %** podaného Sr^{2+} .

Kalcitonin v plazmě asi **13-27 pmol/l** (50 - 100 ng/l), u starších žen méně (může vysvětlovat větší riziko osteoporózy žen).

Kalcitonin je tumorovým markerem medulárního ca tyroidey.

Kostní izoenzym ALP v séru má ref. rozpětí **0,2 - 0,6 µkat/l**, marker osteoblastů.

Osteokalcin v plazmě **5 - 10 µg/l**.

Další markery osteoblastů a osteoklastů jsou uvedeny u osteoporózy.

Hyperkalcemie

Mírná hyperkalcemie přibližně do 3 mmol/l je často bez příznaků, snad únavnost a svalová slabost, někdy tachykardie, vzácně dezorientace.

Na EKG zkrácení QT, je zvýšená citlivost myokardu na kardiotonika.

Hyperkalcemie **nad 3,5 - 4 mmol/l jsou život ohrožující**, hrozí zástava srdce, vyžadují urgentní zásah.

Nepátrá-li se po hyperkalcemii u chorobných stavů, které ji mohou vyvolávat, bývá často zjištěna až náhodně při stanovení širšího biochemického profilu.

Déletrvající hyperkalcemie nad 3 mmol/l **ohrožují renální funkce.**

Hyperkalciurie vede k tvorbě kalciových konkrementů či nefrokalcinóze, ztráta koncentrační schopnosti dehydratací stav dále zhoršuje.

A naopak: **chronické renální insuficience porušují kalciovou homeostázu.**

Při snížení filtrace asi na třetinu nastává retence fosfátu a hyperfosfatemie, tím se zvýší FE(Ca) a ztráty Ca, jednak nedostatečná 1α -hydroxylace kalcidiolu v tubulech zhorší střevní resorpci. V obou případech pak hypokalcemie vede k sekundárnímu hyperparatyroidismu.

Vždy nejprve **vyloučit zdánlivou hyperkalcemii**

- u hyperproteinemie, stanovuje-li se celkové Ca, provést korekci hodnoty na albumin nebo proteiny,
- z venostázy při odběru krve (lokální acidemie), stanovuje-li se ionizované Ca^{2+} .

Nejčastější příčinou hyperkalcemií, cca 90 %, bývají maligní nádory nebo primární hyperparatyroidismus.

U ambulantní, "zdravější" populace je nutné v první řadě myslet na prim. hyperparatyroidismus. V nemocnicích pak nejčastěji malignity (uvádí se cca 40 % z hyperkalcemií), příp. farmaka (zejm. thiazidová diuretika).

Primární hyperparatyroidismus (hyperparatyreóza), nejčastěji vyvolaný adenomem příštítných tělísek. Obvykle se projeví jako *kalciová urolitiáza* nebo *nefrokalcinóza* (až v 50 %), *polyurie*, *postižení kostí* (osteodystrofie, patol. fraktura) aj. Diagnózu podporuje *hypofosfatemie* z nadměrných ztrát fosfátu (nalačno obvykle poměr S-Cr / S-fosfát >120), často mírná metabolická *acidóza* ze ztráty HCO_3^- ; **průkazný je zvýšený PTH**, u jiných hyperkalcemií bývá PTH nízký a naopak mírná metabolická alkalóza.

Sekundární hyperparatyroidismus je vyvolán *hypokalcemií*. Buď z chronické **renální insuficience** (pokles exkrece fosfátu a hyperfosfatemie, pro nedostatečnou hydroxylaci kalcidiolu ani zvýšený PTH nezajistí dostatek kostního Ca), nebo z **poruchy resorpce kalcia nebo kalciolu** (není-li porušena funkce ledvin, je vysoká exkrece fosfátu, fosfatemie normální nebo snížená).

Terciární hyperparatyroidismus bývá asi u 5 % konečných fází chronických renálních selhání. *Hyperkalcemie* je důsledkem dlouhodobé hypokalcemie, kdy některé z hyperplastických příštítných tělísek získalo charakter funkčně autonomního adenomu; na rozdíl od prim. hyperparatyreózy je (selhání ledvin) hyperfosfatemie.

Syndrom mnohočetné endokrinní neoplazie (MEN, též ME adenomatóza), zejm. častější typ I (Wermerův sy) má zvýšenou sekreci nejen PTH, ale i pankreatickou (insulin, gastrin, VIP, glukagon aj.) a adenohipofýzy (ACTH, STH, prolaktin). PTH u typu IIa (tj. 2) je zvýšen zřídka, u typu IIb (tj. 3) ne. .

Maligní nádory

– **osteolytické metastázy** solidních nádorů resorbují kost jednak přímo, jednak některé (často metastázy ca mamy) aktivují osteoklasty parakrinně, lokálním uvolňováním humorálních faktorů (např. PGE, transformující růstový faktor α a β , PDGF);

- **myelom** a podobně lymfomy mohou vyvolat místní resorpci kosti též uvolněním faktorů aktivujících osteoklasty (OAF, mj. TNF, TGF, lymfotoxinu) nebo ektopickou syntézou kalcitriolu;

- **nádory produkující PTHrP** jsou některé solidní karcinomy plic, CNS a pankreatu - mluví se o *humorální hyperkalcemii při malignitě*. PTHrP v séru vždy přesahuje 1,5 pmol/l, ale intaktní PTH je nízký, 0,1 – 0,7 pmol/l.

PTHrH mají biologicky aktivní N-sekvenci (prvých 8 – 13 AK) totožnou s PTH, molekuly jsou větší (139, 141 ev. 173 AK). Účinkují stejně jako PTH, slaběji na tubulární buňky (důsledkem je větší kalciurie).

I jiné bb. secernují nepatrná množství PTHrP, jeho koncentrace v séru normokalcemiků však je zanedbatelná, nejvýše 0,23 pmol/l.

Méně časté příčiny hyperkalcemií: Intoxikace kalciem u dlouhodobých velkých dávek vit. D (po přerušení mizí hyperkalcemie i několik týdnů, uvolňování přebytku z tukové tkáně je pomalé) nebo při terapii **kalcitriolem** (rychlý účinek a malá terapeutická šíře).

Dlouhodobě podávané **lithiové soli** nebo **thiazidová diuretika**, zejm. u rychlého kostního obratu (thiazidy zvyšují tubulární reabsorpci kalcia; používají se i ke zmírnění hyperkalciurie, nehrozí-li zvýšení kalcemie).

Dlouhodobá imobilizace stupňuje osteoresorpci zvl. v dospívání (zrychlený kostní obrat). Za několik týdnů úplné imobilizace skelet ztrácí až 30 % minerálu.

Familiární hypokalciurická hyperkalcemie je autosomálně dominantní dědičný defekt kalciových receptorů paratyroidey, necitlivost na kalcemii.

Celoživotně hyperkalcemie, kalciurie normální (FE(Ca) pod 1 %), podobnost s prim. hyperparatyreózou. Asi u 2 % hyperkalcemií jde o tento defekt.

Sarkoidóza v 10 – 60 % případů (snad neregulovaná 1α -hydroxylace kalcidiolu v sarkoidu, zvýšená střevní absorpce kalcia) i s hyperkalciurií, podobně i jiné granulomatózy.

Zřídka milk-alkali syndrom u vředové choroby (vysoký příjem Ca a hydrogenkarbonátu, zvýšená zpětná tubulární resorpce), těžká tyreotoxikóza (vysoký kostní obrat), addisonská krize (patrně z hemokoncentrace).

Hypokalcemie

Klinické známky patrné při koncentracích *ionizovaného* Ca pod 0,9 - 1,0 mmol/l, tj. velmi přibližně *pod 1,9 mmol/l celkového Ca*.

Klasickým symptomem hypokalcemie jsou *parestezie a karpopedální spazmy* (zprvu obvykle drobných svalů ruky, příznak Trousseauův, až „porodnická ruka“, a mimických, Chvostkův příznak; občas se mohou vyskytnout i u hypomagnesemie s normálním Ca a vzácně u hypokalemie), až *tetanické křeče*. Obtížné mluvení, někdy neklid a zmatenost; u dlouhotrvající hypokalcemie výraznější neuropsychické příznaky.

U celkového kalcia pod 1,8 - 1,9 mmol/l vždy nejprve **vyločit zdánlivou hypokalcemii** (hypoalbuminemie, hemodiluce) a dále u hypokalcemií nejasného původu **vyločit deficit magnesia**, u něhož je znemožněno vyvolání sekrece PTH hypokalcemií.

Příčiny:

Alkalóza z hypokapnie (hysterická reakce nebo řízená hyperventilace) nebo rychlé infuze HCO_3^- .

Mnohočetné krevní transfuze (citrát komplexuje Ca^{2+}). Preventivně se po přibližně dvou krevních převodech podává 10 ml kalcium-glukonátu.

Nedostatečný přívod kalcia pro deficit kalcitriolu nebo jinou poruchu střevní resorpce.

Hypokalcemie jen tehdy, nekompenzuje-li ji PTH (sekundární hyperparatyreoidismus). Nízká nebo velmi nízká kalciurie. Častá je *hypofosfatemie*, pokud nevyvolá tubulární porucha ledvin retenci fosfátu.

Diagnózu potvrzuje *snížený kalcidiol v séru* (opakovaně, sezónní kolísání).

Příčinou může být - *nedostatečná expozice slunečnímu svitu* (starší lidé, citliví jsou imigranti z Asie), - *nevhodná strava* (chudá na kalcium nebo kalciole), - *malabsorpce* liposolubilních látek pro poruchu pankreatu či exkrece žluče, střevní bypass, resekci střeva, celiakii, - *jaterní léze* (nízká sekrece žluč. kyselin a porucha 25-hydroxylace kalciole), - *renální poruchy* (porucha 1 α -hydroxylace kalcidiolu, inhibovaná navíc u renálního selhání hyperfosfatemii).

U dospělých (po uzavření epifyzárních štěrbin) se projevuje jako **osteomalacie** - lokalizované poruchy mineralizace osteoidu, chybí kalcifikující rozhraní, bolesti v kostech s lokální citlivostí. U dětí (do uzavření epifyzárních štěrbin) jako **křivice** s typickými deformitami skeletu a svalovou slabostí.

Vit.D-rezistentní rachitis typ I (pseudovitamín D-deficient rickets) - vzácná dědičně podmíněná porucha 1-hydroxylace kalcidiolu v ledvinách, terapie kalcitriolem je účinná.

Vit.D-rezistentní rachitis typ II (dědičně podmíněná kalcitriolrezistentní rachitis) – nefunkční intracelulární receptory pro kalcitriol, cílové buňky na kalcitriol nereagují.

Křivici je (až na chybění svalové slabosti) podobná **hypofosfatemická vit. D-rezistentní rachitis**, dědičný defekt tubulární reabsorpce fosfátu.

Hypoparatyreóza (hypoparatyroidismus) *primární* (vrozený nevývin nebo DiGeorgeův sy, kombinace s imunodeficitem) je poměrně vzácná.

Sekundární vzniká nejčastěji jako komplikace zákroku na štítné žláze (přechodná ischemie nebo poškození tělísek); též v důsledku autoimunitního procesu, pro infiltraci paratyroidey karcinomem, příležitostně u deficitu Mg^{2+} (nutných pro sekreci PTH). Diagnóza z hypokalcemie a hyperfosfatemie (je-li vyloučena porucha ledvin), ALP obvykle nízká, **průkazný je nízký nebo chybějící PTH** - pod 10 ng/l.

Pseudohypoparatyreóza je skupina poruch PTH receptorů v membránách tubulárních nebo kostních bb. Rodinná anamnéza, typické kostní deformace, jako u hypoparatyreózy; průkazné je *zvýšení PTH, v moči chybění cAMP*.

Z léčiv **antiepileptika**, např. fenytoin, nebo **bisfosfonáty** (antagonizují účinný kalcitriol), **dlouhodobé podávání kortikoidů**.

Hyperkalciurie exkrece $> 7,5$ mmol / d (300 mg / d) u mužů,
 $> 6,2$ mmol / d (250 md / d) u žen

je přirozeným důsledkem každé hyperkalcemie, může však být i u normo-
nebo hypokalcemie.

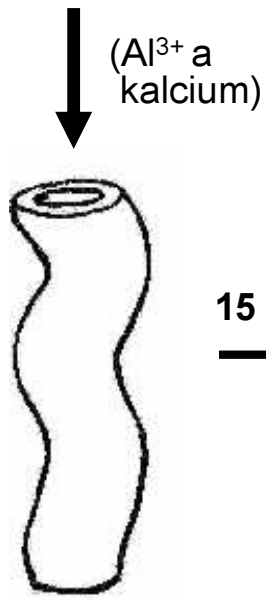
Kalciurie se zvyšuje při nadměrném příjmu monosacharidů, při deficitu Mg a fosfátů a při hladovění.

- Primární hyperparatyreoidismus
- tzv. idiopatické hyperkalciurie (i při normokalcemii, patrně dědičné)
 - hyperabsorpční typ
 - renální typ

Více u kalciové urolitiázy.

Rozložení a pohyby fosfátů v těle

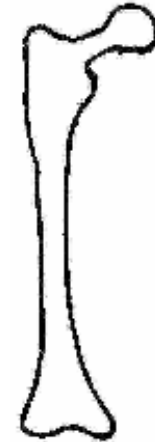
Denní příjem
přibl. **30 - 80 mmol**



10 - 40 mmol / d

směna
8 - 15 mmol / d

Minerální depozita
15 - 25 mol PO₄³⁻
(80 - 85 % celkových)



ECT (celkem jen 55 mmol)
1,0 mmol / l anorg. fosfát
2,5 mmol / l fosfát. estery

ICT (15 - 19 % celkových)
1 mmol / l anorg. fosfát
100 mmol / l organický

filtrace
130 - 200 mmol / d

tubulární resorpce
110 - 150 mmol / d



13 - 40 mmol / d

Exkreční frakce pod 25 %
(děti pod 15 %)
PTH a kalcitonin ji zvyšuje

Fosfátová homeostáza

Pro udržení fosfátové rovnováhy je **rozhodující exkrece fosfátu močí**.

Určuje ji tubulární reabsorpce v ledvinách.

Zvýšenou exkreci fosfátu inhibicí jejich reabsorpce působí **PTH a kalcitonin**.

Kromě toho *acidóza* (vyšší exkrece protonů ve formě H_2PO_4^-), zprostředkovaně i *alkalóza* (hypokalcemie, která vyvolá sekreci PTH) a podobně *hypervolemie*

ECT. Regulační úloha se přisuzuje i hormonu fosfatoninu secernovanému patrně osteoklasty, který kromě inhibice mineralizace kosti rovněž inhibuje tubulární reabsorpci fosfátu.

Sníženou exkreci fosfátů (retenci) zvýšením tubulární reabsorpce působí somatotropin (retrakce ECT), kortikosteroidy, v malé míře i kalcitriol a výrazná deplece fosfátů.

Močí se při obvyklém příjmu (32 mmol/d) vylučuje 16 - 23 mmol/d. Filtrace fosfátu nevázaného na proteiny (cca 90 %) je kompletní. Resorpce v proximálním tubulu 50 - 70 % (specifický aktivní kotransport s Na^+ , inhibovaný PTH), v distálních tubulech a sběrném kanálku nižší (10 - 20 %).

Celkem se z filtrátu resorbuje kolem 85 % (80 – 97 %) filtrovaných fosfátů.

Exkreční frakce je pod 20 %, u dětí pod 15 %.

Základní vyšetření

Anorganický fosfát v séru nalačno u dospělých **0,8 – 1,3 mmol/l**,
u dětí více, **1,6 - 2,2 mmol/l**.

Plazma má koncentrace nižší než sérum (o 0,06 – 0,10 mmol/l, během koagulace se uvolňuje intracelulární fosfát z erytrocytů a trombocytů), proto je nutné **rychle oddělit sérum od koagula**.

Denní výkyvy jsou větší než u kalcemie, rozpětí 12 -22 %.

Jednak závisí na cirkadiánním rytmu (nízké hodnoty ráno, nejvyšší k večeru nebo v noci, rytmus mizí po několikadenním hladovění), jednak na příjmu potravy. Po jídle nižší hodnoty (zvýšení glukosemie, anabolický účín insulinu), proto **odběry ráno nalačno**.

Po 10denním klidu nemocného na lůžku zvýšení hodnot, během mobilizace postupný pokles.

Značné změny koncentrace fosfátu v plazmě působí jejich **přesuny** mezi ECT a ICT, rozhodujícím způsobem **závislé na energetickém stavu buněk**

Exkrece fosfátu močí - dU-P_i má referenční rozpětí **13 - 29 mmol/d**, je značně závislé na příjmu fosfátu potravou.

Speciální vyšetření

Standardizovaná clearance fosfátu u dospělých je **0,18 (0,09 – 0,27) ml/s**,
u dětí do 1 roku **0,1 – 0,62 ml/s**.

Reabsorbuje se 80 – 97 % filtrovaného fosfátu.

Frakční exkrece EF(fosfát) je u dospělých **menší než 20 %**,
u dětí do 1 r. **7 % (1,5 – 19 %)**.

Maximální tubulární reabsorpce T_m , transportní maximum (maximální transfer) fosfátu je 1,1 – 3,2 $\mu\text{mol/s}$; snižuje ji mj. hyperglukosemie.

Měření tubulární reabsorpce fosfátu se využívá jako důležitý parametr funkce paratyroidey v diagnostice prim. hyperparatyreózy a jiných hypofosfatemií.

Za nejvhodnější se pokládá výpočet tzv. „*renálního prahu*“ pro fosfát - teoretické koncentrace fosfátu ve filtrátu (a tedy i plazmě), do které jsou tubuly schopny fosfát z filtrátu kompletně reabsorbovat. Jde o

poměr maximální reabsorpce T_mP ke glomerulární filtraci GFR,
u zdravých v rozpětí **0,74 – 1,2 mmol/l**. U primární hyperparatyreózy hodnota výrazně nižší než 0,6 mmol/l, u hypoparatyreózy větší než 1,2 mmol/l.

Po stanovení fosfátu a kreatininu v séru a v ranní moči se vypočte EF fosfátu a použije se Waltonův nomogram k získání hodnoty poměru T_mP/GFR (mmol reabsorbovaného fosfátu na litr glom. filtrátu).

Hyperfosfatemie

I mírná hyperfosfatemie je u hospitalizovaných nemocných poměrně vzácná (1,5 %).

Projevy – *Akutní hyperfosfatemie* vyvolává hypokalcemii, i tetanické křeče a hypotenzi; *chronické hyperfosfatemie* vedou ke křivici nebo osteomalacii (inhibice α -hydroxylace kalcidiolu). Někdy výskyt metastatických kalcifikací v myokardu a plicích, zejména při současné hyperkalcemii.

Arteficiální hyperfosfatemie u nevhodného zacházení se vzorkem krve (pozdní oddělení koagula), použití hemolytického séra (fosfátové estery Erc mohou být jsou postupně hydrolyzovány).

Příčiny: Nadměrný příjem fosfátů - perorální nejspíše jen u kojenců živěných neředěným kravským mlékem, u dospělých poměrně často u *parenterální výživy* (infuze i klyzmata); - u *intoxikace vitamínem D*.

Nedostatečná exkrece fosfátů močí - **hypoparatyroidismus** (zvýšená reabsorpce fosfátu v tubulech; - **chronické renální insuficience** (u hospitalizovaných 90 % všech hyperfosfatemii); při omezení glomerulární filtrace na 20 – 30 % je snížení zpětné resorpce v tubulech příčinou retence fosfátu, možný vznik sekundárního hyperparatyroidismu.

Únik fosfátu z intracelulárního prostoru provází *všechny katabolické stavy a respirační i metabolické acidózy* (mj. laktacidózu i přes velké ztráty fosfátu u polyurie diabetickou ketoacidózu.

Hemolýza nebo tkáňový rozpad většího rozsahu (např. nekrotizující tumory nebo rbdomyolýza).

Hypofosfatemie

Mírná hypofosfatemie (0,6 -0,8 mmol/l) je u hospitalizovaných nemocných dosti běžná (14 – 39 %); – akutní nemoci, podvýživa, velká resekce jater. U ambulantních vyšetřených spíše výjimečná.

Projevy a důsledky. *Mírná* hypofosfatemie se klinicky nemanifestuje, avšak *u dlouhodobé* může být postižen skelet křivicí nebo osteomalacií.

Těžká hypofosfatemie (pod 0,6 a zvl. pod 0,3 mmol/l) se sice vyskytuje poměrně zřídka, avšak již po několika dnech může mít velmi závažné důsledky: V erythrocytech pokles 2,3-BPG (již za 24 h zhoršený transport kyslíku) a pokles ATP (pokles ATP na 15-20 % obvyklé hodnoty z omezení glykolýzy po více než 4 dnech vede k hemolýze), myopatie – svalová slabost (může být i příčinou náhlého respiračního selhání) až rabdomyolýza, postižení nervového systému (nejasný mechanismus, redukováný přísun kyslíku?) - popsána zmatenost i křeče.

Je vhodné připomenout, že **hypofosfatemie nemusí vždy znamenat fosfátový deficit** (př. hemodiluce, v ECT je jen 1 % celkových fosfátů těla).

Naopak vážný **fosfátový deficit může mít koncentraci fosfátů v séru normální.**

Příčiny hypofosfatemie:

Hemodiluce u objemných infuzí.

Snížený příjem – Fosfátů bývá v potravě obvykle dost, může však být *omezena střevní resorpce*, fosfát není resorbován při *užívání antacid uvolňujících Al^{3+}* , nebo jsou ztráty GIT jiné, např. *průjmy nebo dlouhodobým zvracením*.

Ztráty fosfátu močí - u zvýšené sekrece PTH u *hyperparatyreóz, křivice a osteomalácie*, - u *tubulárních ledvinných poruch* (např. Fanconiho syndromu),
- *familiární hypofosfatemická rachitis* (zv. fosfátový diabetes, jedna forma vit.D-rezistentní rachitidy) s fosfatemii běžně pod 0,8 mmol/l je dědičný defekt tubulární resorpce fosfátu, s enormní hyperfosfaturií. Podklad není přesně znám, defekt může být v transportu tubulárním, střevním nebo v hydroxylaci kalciole. .

Ztráty fosfátu u hemodialyzovaných pacientů.

Únik fosfátu z krevní plazmy do buněk: - po *insulinu, infuzi glukosy*, při *parenterální výživě, hyperalimentaci* nebo *rychle realimentaci* (tzv. refeeding syndrom), např. v léčbě ketoacidózy, u pacientů JIP, u alkoholika po odnětí ethanolu a dodání glukosy - **u zvratu katabolického stavu do anabolického.**

- **Hyperventilace s respirační alkalózou** – alkalóza stimuluje glykolýzu s navozením přesunu fosfátu do buněk a mimoto stimuluje sekreci PTH (větší ztráty močí), např. u *akutní jaterní léze, septicemie, úrazů hlavy, akutní dny*.

Rychlá progrese maligních tumorů (lymfomy a jiné hematol. malignity).