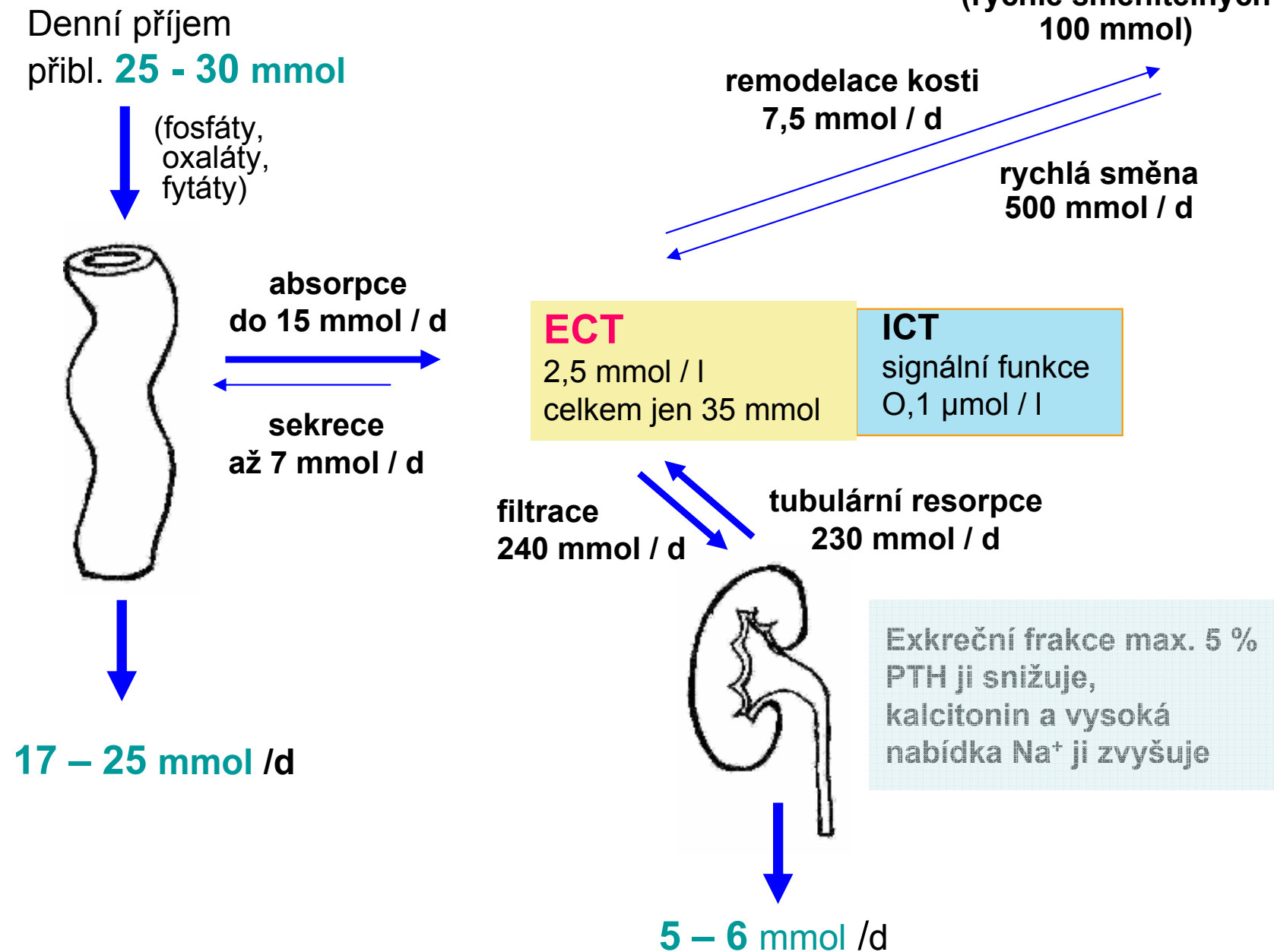


# **Kalcium a fosfáty**

Biochemický ústav LF MU, 2006 (J.S.)

# Rozložení a pohyby kalcia v těle



# 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  $1\alpha$ -hydroxylaci kalcidiolu** na kalcitriol (a tlumí jeho 24-hydroxylaci).

**KALCIOL** (kalciferol, vitamin D<sub>3</sub>) je s rostlinným ergokalciolem (ergokalciferolem, D<sub>2</sub>) 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).

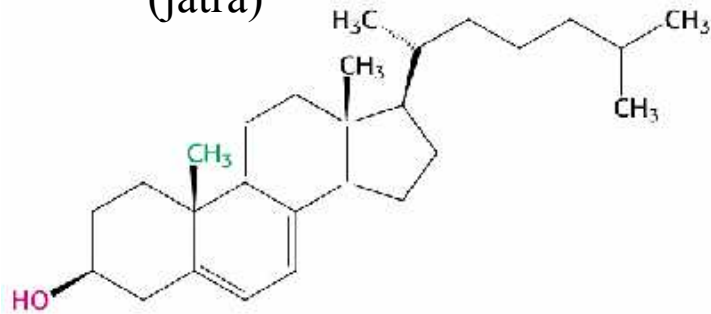
V plazmě je transportován specifickým proteinem DBP (D-binding protein, jeho koncentrace menší než 10 µmol/l, saturace kalciolem nejvýše 1 – 2%).

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).

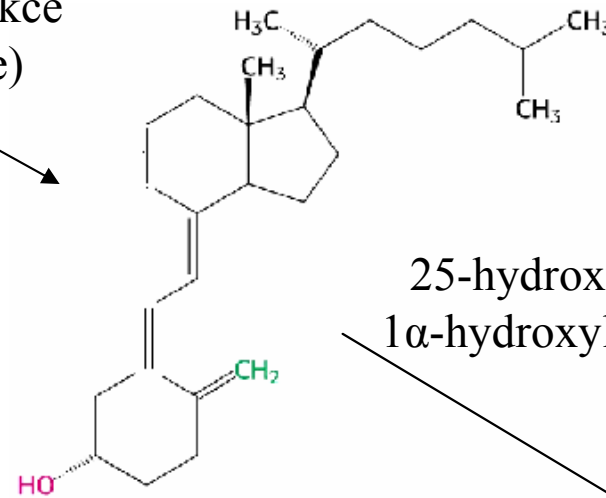
Z kalcidiolu vzniká v proximálních *ledvinných tubulech* regulovanou 1α-hydroxylací vlastní steroidní hormon **KALCITRIOL** (1α,25-dihydroxykalciol). Hydroxylaci inhibuje vyšší koncentrace kalcitriolu, kalcitonin nebo nadbytek Ca v potravě; 1α-hydroxylacistimuluje PTH při hypokalcemii a somatotropin.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

# 7-Dehydrocholesterol

(játra)

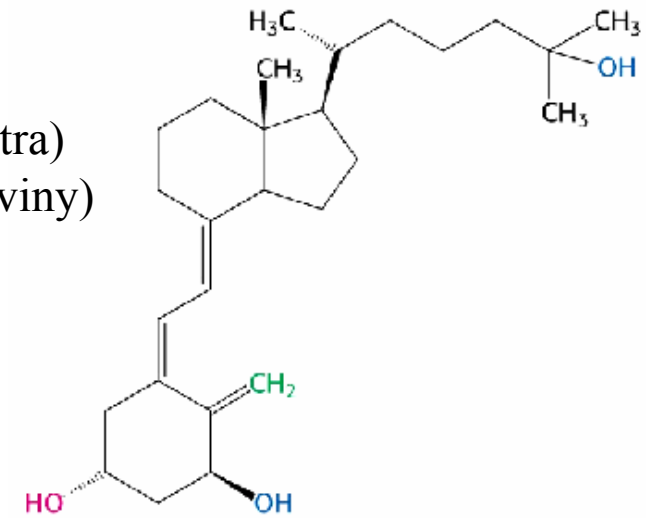


fotoreakce  
(kůže)



**Calcitriol**  
(cholecalciferol, D<sub>3</sub>)

25-hydroxylace (játra)  
1 $\alpha$ -hydroxylace (ledviny)



**Calcitriol**  
(1 $\alpha$ ,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  $\text{Ca}^{2+}$  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  $\text{Ca}^{2+}$  zřejmě v cytosolu likviduje rychlý nárůst  $\text{Ca}^{2+}$  a zprostředkuje jejich transport buňkou.
- Kalcitriol **indukuje syntézu  $\text{Ca}^{2+}$ -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  $\text{Ca}^{2+}$  a fosfátů v ECT.

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

Kost jej obsahuje 50 - 100  $\mu\text{g}$  / g suché nedemineralizované tkáně (více než 20 % nekolagenních proteinů v kosti), koncentrace v plazmě je 5 - 10  $\mu\text{g}$  / 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  $\text{Ca}^{2+}$  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  $\text{Ca}^{2+}$ .

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  $\text{Ca}^{2+}$  pro plod; mineralizaci kostry plodu těmito  $\text{Ca}^{2+}$  již stimuluje vlastní kalcitonin plodu).

Sekrece kalcitoninu je **řízena kalcemií**. Kalciový senzor je stejný jako v příštitných tělískách, vazba  $\text{Ca}^{2+}$  u hyperkalcemie též navodí zvýšení intracelulárních  $\text{Ca}^{2+}$  (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).

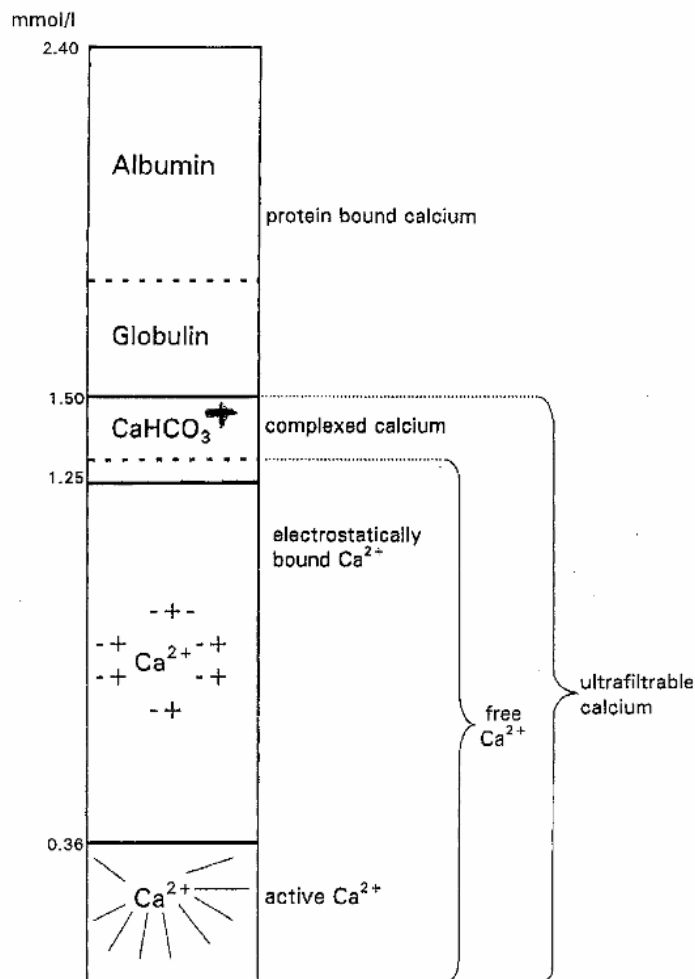
V terapii metabolických osteopatií se používá se kalcitonin lososí, lidský nebo dikarbaanalog úhořího. Běžně lososí (Calcitoninum salmonis), jako aerosol aplikovaný do nosu, 2 - 5 - 10 dávek po 40 µg (200 IU) denně. Lidského se podává do 1 mg denně (ekv. jen 25 µg lososího).

**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  $\text{Ca}^{2+}$ .



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

Přibližně polovina (kolem 46 %)  $\text{Ca}^{2+}$  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  $\text{HCO}_3^-$  a fosfáty - **neionizované difuzibilní kalcium** (tento podíl se v hodnocení zpravidla zanedbá).

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

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

**Ionizované kalcium** S-[Ca<sup>2+</sup>] – 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* Ca<sup>2+</sup>, která však bývá jen kolem 0,38 mmol/l (při iontové síle krevního séra má aktivitní koeficient Ca<sup>2+</sup> hodnotu cca 0,30). Proto se výsledek měření vydává v podobě tzv. *adjustované aktivitní koncentrace* (takové *látkové* koncentrace Ca<sup>2+</sup> v kalibračním roztoku odpovídajícím séru, která má stejnou aktivitu Ca<sup>2+</sup> 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 nevyklučuje 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 [Ca<sup>2+</sup>] vyšší o 3 %), proto u odběru raději **nepoužívat škrtidlo**.

**Vliv albuminu a jiných bílkovin:** U hyperproteinemií (např. dehydratace, myelom) je vyšší podíl kalcia vázán bílkovinami, 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:

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

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

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:

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

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

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

**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  $\mu$ kat/l**,

děti a do 20 let věku **1,0 - 8,0  $\mu$ 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  $\text{Ca}^{2+}$  a fosfátu** močí (u prim. hyperparatyreózy je výrazně vyšší; zpočátku sice nižší, později hyperkalcemie zvýší nabídku  $\text{Ca}^{2+}$  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 kalciem. Střední koncentrace bývá v létě přibl. **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.

**Kalcio** v séru 2,6 - 13 nmol/l.

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

**Určení střevní resorpce  $\text{Ca}^{2+}$**  z resorpce  $\text{Sr}^{2+}$ : Po požití 2,5 mmol  $\text{SrCl}_2$  se stanoví v séru  $\text{Sr}^{2+}$  ihned ( $c_0$ ) a po 240 min ( $c_{240}$ ). Vypočte se  $Fc_{240}$ , normálně kolem **20 – 22 %** podaného  $\text{Sr}^{2+}$ .

**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 přibl. 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 1 $\alpha$ -hydroxylace kalcidiolu v tubulech zhorší střevní resorpci. V obou případech pak hypokalcemie vede k sekundárnímu hyperparatyroidismu.

Vždy nejprve **vyločit 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<sup>2+</sup>.

**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-Cl / S-fosfát >120), často mírná metabolická *acidóza* ze ztráty  $\text{HCO}_3^-$ ; **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 kalcionu** (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  $\alpha$  a  $\beta$ , 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 1 $\alpha$ -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  $\text{HCO}_3^-$ .

**Mnohočetné krevní transfuze** (citrát komplexuje  $\text{Ca}^{2+}$ ). 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, nekompensuje-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 $\alpha$ -hydroxylace kalcidiolu, inhibovaná navíc u renálního selhání hyperfosfatemií).

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**

(Al<sup>3+</sup> a  
kalcium)



absorpce  
**15 - 55 mmol / d**

**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

směna  
**8 - 15 mmol / d**

Minerální depozita  
**15 - 25 mol PO<sub>4</sub><sup>3-</sup>**  
(80 - 85 % celkových)



filtrace  
**130 - 200 mmol / d**

tubulární resorpce  
**110 - 150 mmol / d**



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

**10 - 40 mmol / d**

**13 - 40 mmol / d**

# 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  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ ), 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  $\text{Na}^+$ , 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 cirkadiálním 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<sub>i</sub> 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 1 $\alpha$ -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 neředitým 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 hyperfosfatemí); 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 merabolické acidózy* (mj. laktacidózu i přes velké ztráty fosfátu u polyurie diabetickou ketoacidózu.

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

## 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, redukovaný 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 osteomalacie*, - 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, septikemie, úrazů hlavy, akutní dny*.

**Rychlá progresse maligních tumorů** (lymfomy a jiné hematol. malignity).